

COMPUESTOS DE CIANOTRIAZOL Y USOS DE LOS MISMOS

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad respecto de la Solicitud de Patente Estadounidense
5 Número 62/687,045, presentada en 19 de Junio de 2018, la cual se incorpora a la presente como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se refiere a compuestos de cianotriazoles, composiciones que comprenden
dichos compuestos, y su uso para el tratamiento de enfermedades cinetoplastídicas, en particular tripanosomiasis
10 africana humana (HAT), mal de Chagas y leishmaniasis.

ANTECEDENTES

[0003] La tripanosomiasis africana humana (HAT), también conocida como enfermedad del sueño, es una
enfermedad parasitaria causada por el parásito protozooario *Tripanosoma brucei* (T.b), que se transmite por la
15 picadura de la mosca tse-tsé. Más del 95% de los casos de enfermedad del sueño notificados son causados por
T.b. gambiense y <5% de los casos son causados por T.b. rhodesiense. La enfermedad es endémica en 36 países
del África subsahariana y la OMS informó recientemente que hubo <5000 nuevos casos de la enfermedad en
2016, pero es probable que sigan sin notificarse un número significativo de casos. Después de la transmisión,
HAT se manifiesta en 2 etapas a medida que el parásito se replica y propaga dentro del huésped. Los parásitos
20 residen primero en el torrente sanguíneo (etapa 1); si no se tratan, eventualmente cruzan al sistema nervioso
central (SNC), lo que lleva a la etapa 2 de la enfermedad, lo que causa trastornos neurológicos graves que
finalmente causan la muerte.

[0004] Se han registrado cuatro fármacos para el tratamiento de la enfermedad del sueño. El protocolo
depende del estadio de la enfermedad. El tratamiento estándar actual para la enfermedad en la primera etapa es
25 pentamidina intravenosa o intramuscular (para T.b. gambiense) o suramina intravenosa (para T.b. rhodesiense).
El tratamiento estándar actual para la etapa dos de la enfermedad: melarsoprol intravenoso o melarsoprol
intravenoso en combinación con nifurtimox oral, eflornitina intravenosa sola o eflornitina en combinación con
nifurtimox. Todos los medicamentos tienen efectos secundarios indeseables o en ocasiones graves. Por ejemplo,
entre el 3 y el 10% de los pacientes a los que se inyectó Melarsoprol (Arsobal), un organoarsénico, desarrollaron
30 encefalopatía reactiva (convulsiones, coma progresivo o reacciones psicóticas) y entre el 10 y el 70% de estos
casos culminaron en muerte.

[0005] El tratamiento para HAT estándar de referencia actual (NECT) combina 7 días de eflornitina (2
infusiones/día) y 10 días de nifurtimox oral. La administración de este tratamiento es un desafío ya que requiere

una infusión que es extremadamente compleja de administrar en entornos de escasos recursos. La administración de NECT también ha provocado un aumento significativo en el costo del tratamiento de HAT, lo que ha llevado a la OMS a cuestionar la sostenibilidad de la administración de NECT a largo plazo. En particular, queda claro que las terapias actuales no serán prácticas para ampliar los programas de control de la enfermedad y, en última instancia, su eliminación. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de medicamentos orales más seguros, más eficaces y "fáciles de usar" para la HAT.

[0006] La nueva molécula más avanzada es el candidato clínico de DNDi fexinidazol, para el cual se están realizando ensayos en etapa II con el fin de determinar la seguridad y eficacia de un régimen de dosificación oral de 1800 mg durante 4 días seguido de 1200 mg durante 6 días. Un análisis intermedio de seguridad de 300 pacientes sugiere que el compuesto es al menos tan eficaz como la terapia NECT actual. Si bien el fexinidazol tiene el potencial de reemplazar con éxito las infusiones requeridas para el tratamiento con NECT, los márgenes de seguridad bajos supuestamente reportados y la dosificación prolongada de 10 días con una alta carga de comprimidos sigue siendo un régimen desafiante en entornos de escasos recursos. Por tanto, es muy importante identificar una terapia oral novedosa de corta duración sin necesidad de un control de seguridad. Evaluaremos continuamente el potencial para combinar nuestros nuevos candidatos de fármacos con fexinidazol (y SCYX-7158), ya que cualquier agente oral que en combinación con estos compuestos pueda ampliar su eficacia y/o mejorar los márgenes de seguridad podría mejorar significativamente el régimen de tratamiento.

[0007] El mal de Chagas, también denominado tripanosomiasis americana, es una enfermedad parasitaria tropical causada por el protozoo flagelado *Tripanosoma cruzi*. *T. cruzi* se transmite comúnmente a los humanos y otros mamíferos a través de las "chinchas besucona" chupadoras de sangre de la subfamilia *Triatominae* (familia *Reduviidae*).

[0008] El mal de Chagas se limita principalmente al continente americano. Es endémica en veintiún países de América Central y América Latina; particularmente en áreas rurales pobres de México, Centroamérica y Sudamérica. Los movimientos de población a gran escala de las zonas rurales a las urbanas de América Latina y hacia otras regiones del mundo han aumentado la distribución geográfica del mal de Chagas y se han observado casos en muchos países, especialmente en Europa. Aunque existen triatominos en los Estados Unidos, solo muy raramente se han documentado casos de mal de Chagas transmitidos por vectores.

[0009] Cada año, se estima que entre 10 y 15 millones de personas en todo el mundo se infectan con mal de Chagas, la mayoría de las cuales no saben que están infectadas. Cada año, 14,000 personas mueren como consecuencia de la enfermedad. En América Central y del Sur, el Chagas mata a más personas que cualquier otra enfermedad transmitida por parásitos, incluida la malaria. Al aplicar las cifras de seroprevalencia publicadas a las poblaciones de inmigrantes, CDC estima que más de 300,000 personas infectadas por *Tripanosoma cruzi*

viven en los Estados Unidos. La mayoría de las personas con mal de Chagas en los Estados Unidos adquirieron sus infecciones en países endémicos.

[0010] El mal de Chagas tiene una fase aguda y una fase crónica. Si no se trata, la infección es de por vida.

El mal de Chagas agudo ocurre inmediatamente después de la infección y puede durar hasta unas pocas semanas o meses, y se pueden encontrar parásitos en la sangre circulante. La infección puede ser leve o asintomática.

Puede haber fiebre o hinchazón alrededor del sitio de la inoculación (donde el parásito entró en la piel o la membrana mucosa). En raras ocasiones, una infección aguda puede provocar una inflamación grave del músculo cardíaco o del cerebro y de la membrana alrededor del cerebro. La fase aguda inicial responde a los tratamientos antiparasitarios, con tasas de curación del 60 al 90%. Después de la fase aguda, la mayoría de las personas

infectadas entran en una forma asintomática prolongada de la enfermedad (denominada "indeterminada crónica") durante la cual se encuentran pocos o ningún parásito en la sangre. Durante este tiempo, la mayoría de las personas desconocen su infección. Muchas personas pueden permanecer asintomáticas de por vida y nunca desarrollar síntomas relacionados con el Chagas. Sin embargo, se estima que entre el 20 y el 30% de las personas infectadas desarrollarán problemas médicos debilitantes y, a veces, potencialmente mortales a lo largo de sus vidas.

[0011] Los síntomas del mal de Chagas varían durante el curso de una infección. En la etapa aguda inicial, los síntomas son leves y generalmente no producen más que una hinchazón local en el sitio de la infección. La fase aguda inicial responde a los tratamientos antiparasitarios, con tasas de curación del 60 al 90%. Después de 4-8 semanas, los individuos con infecciones activas entran en la fase crónica del mal de Chagas que es asintomática para el 60-80% de los individuos que padecen una infección crónica a lo largo de su vida.

[0012] No existe vacuna contra el mal de Chagas. El tratamiento para el mal de Chagas se centra en matar al parásito y controlar los signos y síntomas.

[0013] Durante la fase aguda del mal de Chagas, los fármacos disponibles actualmente para el tratamiento son el benznidazol y el nifurtimox. Una vez que el mal de Chagas alcanza la fase crónica, los medicamentos no son efectivos para curar la enfermedad. En cambio, el tratamiento depende de los signos y síntomas específicos. Sin embargo, los problemas con estas terapias actuales incluyen sus diversos efectos secundarios, la duración del tratamiento y el requisito de supervisión médica durante el tratamiento.

[0014] La leishmaniasis es una enfermedad causada por parásitos protozoarios que pertenecen al género *Leishmania* y se transmite por la picadura de ciertas especies de flebótomos.

[0015] La leishmaniasis es principalmente una enfermedad del mundo en desarrollo, y es poco conocida en el mundo desarrollado fuera de un pequeño número de casos, principalmente cuando se envían tropas fuera de sus países de origen. La leishmaniasis se puede transmitir en muchos países tropicales y subtropicales y se encuentra en partes de alrededor de 88 países. Aproximadamente 350 millones de personas viven en estas áreas.

Los entornos en los que se encuentra la leishmaniasis van desde las selvas tropicales de América Central y del Sur hasta los desiertos de Asia occidental y Oriente Medio. Afecta hasta a 12 millones de personas en todo el mundo, con 1,5-2 millones de casos nuevos cada año. La forma visceral de la leishmaniasis tiene una incidencia estimada de 500,000 nuevos casos y 60,000 muertes cada año. Más del 90 por ciento de los casos mundiales de leishmaniasis visceral se encuentran en India, Bangladesh, Nepal, Sudán y Brasil. Se estima que Kabul es el mayor centro de leishmaniasis cutánea del mundo, con aproximadamente 67,500 casos en 2004.

[0016] Existen cuatro formas principales de leishmaniasis. La leishmaniasis cutánea es la forma más común de leishmaniasis. La leishmaniasis visceral, también llamada kala-azar, es la forma más grave en la que los parásitos migran a los órganos vitales. La leishmaniasis visceral es causada por el parásito *Leishmania donovani* y es potencialmente mortal si no se trata. Actualmente, no hay vacunas de uso rutinario.

[0017] Las dos terapias principales para la leishmaniasis visceral son los derivados de antimonio estibogluconato de sodio (PENTOSTAM®) y antimoniato de meglumina (GLUCANTIM®). El estibogluconato de sodio se ha utilizado durante unos 70 años y la resistencia a este fármaco es un problema creciente. Además, el tratamiento es relativamente prolongado y doloroso, y puede provocar efectos secundarios indeseables. La anfotericina (AmBisome) es en la actualidad el tratamiento de elección. La miltefosina (Impavido) y la paromomicina son las otras alternativas de tratamiento. Se sabe que estos fármacos producen una cura definitiva en > 90% de los pacientes. La anfotericina (AmBisome) es expansiva y debe administrarse por vía intravenosa; no es accesible para la mayoría de los pacientes afectados. La paromomicina, aunque es accesible, requiere inyecciones intramusculares durante 3 semanas; el cumplimiento es un problema importante. La miltefosina es un fármaco oral y ha demostrado ser más eficaz y mejor tolerado que otros fármacos. Sin embargo, existen problemas asociados con el uso de miltefosina que surgen de su teratogenicidad y farmacocinética. Se demostró que la miltefosina se elimina mucho más lentamente del cuerpo y aún es detectable cinco meses después del final del tratamiento. La presencia de concentraciones subterapéuticas de miltefosina en sangre más allá de los cinco meses posteriores al tratamiento podría contribuir a la selección de parásitos resistentes y, por otra parte, se deben reconsiderar las medidas para prevenir los riesgos teratogénicos de la miltefosina. Esto condujo a cierta renuencia a tomar miltefosina por parte de las poblaciones afectadas.

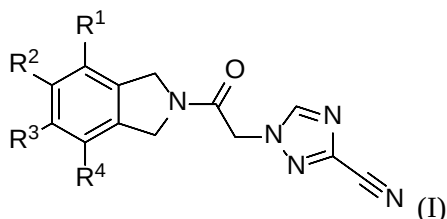
[0018] En vista de lo precedente, resulta deseable el desarrollo de nuevos compuestos como agentes antiparasitarios. Nuestra invención satisface esa necesidad.

[0019] Novartis ha llevado a cabo una selección de alto rendimiento a base de células enteras utilizando ~ 2 millones de compuestos y obtuvo ~ 28,000 resultados que demuestran una inhibición del crecimiento >50% contra *T. brucei brucei* (Tbb) a concentraciones de 10 µM. La caracterización biocéntrica adicional de los aciertos utilizando una batería de ensayos biológicos identificó la serie actual de cianotriazol como uno de los inhibidores más potentes "dependientes de la concentración y el tiempo" de *T. brucei brucei*. Esta serie de

compuestos no solo fue activa contra *T.b. gambiense* y *T.b. rhodesiense*, sino también contra *T. cruzi*, el organismo causante del mal de Chagas y *L. donovani*, el agente causante de la leishmaniasis visceral.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

5 [0020] La presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I):



en donde R¹, R², R³, y R⁴ están definidos en la presente, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos o solvatos del mismo, que son útiles para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana.

[0021] La presente invención además se refiere a procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención.

10 [0022] La presente invención además se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos uno de los compuestos de la presente invención y por lo menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede además comprender por lo menos un agente terapéutico adicional. Resultan de particular interés los agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre fexinidazol y SCYX-7158, y combinaciones de los mismos.

[0023] Los compuestos de la presente invención pueden ser usados en el tratamiento de tripanosomiasis africana humana.

15 [0024] Los compuestos de la presente invención pueden ser usados en terapia.

[0025] Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tripanosomiasis africana humana.

20 [0026] La presente invención además se refiere a un método para el tratamiento de tripanosomiasis africana humana, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un primer agente terapéutico opcionalmente con un segundo agente terapéutico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención y el segundo agente terapéutico es otro tipo de agente terapéutico.

25 [0027] La presente invención además se refiere a un método para el tratamiento de tripanosomiasis africana humana, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y opcionalmente un segundo agente terapéutico que es otro tipo de agente terapéutico.

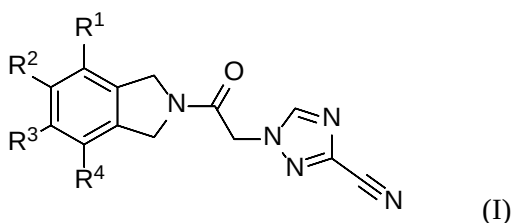
[0028] Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más, preferiblemente uno o dos agentes, en forma simultánea o secuencial.

[0029] Otras características y beneficios de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

I. COMPUESTOS

[0030] En una primera forma de realización, la presente invención proporciona, *entre otros*, un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 , R^2 y R^4 son independientemente H, halógeno o alquilo C_1 - C_4 ;

R^3 es independientemente seleccionado entre fenilo y un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a , O, y $S(O)_p$; en donde dicho fenilo y heteroarilo son sustituidos con 0-4 R^{3A} ;

cada R^{3A} es independientemente seleccionado entre halógeno, CN, OH, alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , haloalcoxi C_1 - C_6 , $C(O)$ -alquilo C_1 - C_4 , y fenilo;

R^1 , R^2 y R^4 son independientemente H, halógeno o alquilo C_1 - C_4 ;

cada R^a es independientemente seleccionado entre H y alquilo C_1 - C_4 ; y

cada p es independientemente seleccionada entre 0, 1 y 2.

[0031] En una segunda forma de realización, la presente invención incluye un compuesto de cualquiera de las formas de realización de la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es fenilo.

[0032] En otra forma de realización, la presente invención incluye un compuesto de cualquiera de las formas de realización de la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se selecciona entre Ph, 2-F-Ph, 3-F-Ph, 4-F-Ph, 2-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 3-CF₃-Ph, 4-CF₃-Ph, 2-OMe-Ph, 3-OMe-Ph, 4-OMe-Ph, 2-OCF₃-Ph, 4-OCF₃-Ph, 2-CN-Ph, 3-CN-Ph, 4-CN-Ph, 2-C(O)Me-Ph, 1,1'-bifenil-2-ilo, 3,4-diF-Ph, 3,5-diF-Ph, 2-F-4-Cl-Ph, 3-F-4-Cl-Ph, 2-Cl-4-F-Ph, 3-Cl-4-F-Ph, 2,4-diCl-Ph, 2-CF₃-4-F-Ph, 2-

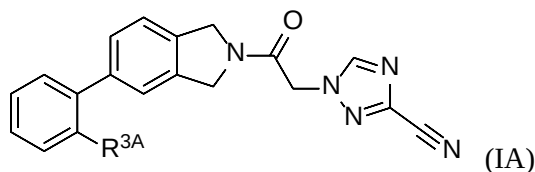
CF₃-5-F-Ph, 2-CN-4-F-Ph, 2-F-3-CN-Ph, 2-F-5-CN-Ph, 2-CN-4-F-Ph, 2-OMe-4-F-Ph, 2-OMe-5-F-Ph, 2-Cl-4-OMe-Ph, 2-OMe-5-Cl-Ph, 2-OMe-4-OMe-Ph, 2-OMe-5-OMe-Ph, 3-Me-4-CF₃-Ph, 2-CF₃-4-F-Ph, 2-CF₃-4-OMe-Ph, 2-OMe-5-OCF₃-Ph, 2,4,5-triF-Ph, 2-Cl-4,5-diF-Ph, 2,6-diCl-Ph, 2-CF₃-Ph, 2-Cl-4-CF₃-Ph, 2,4-diF-Ph, y 4-etinil-Ph, en donde Ph representa fenilo.

5 **[0033]** En otra forma de realización, la presente invención incluye un compuesto de cualquiera de las formas de realización de la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es piridinilo.

[0034] En otra forma de realización, la presente invención incluye un compuesto de cualquiera de las formas de realización de la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ se
10 selecciona entre pirid-4-ilo, 2-F-pirid-3-ilo, 6-F-pirid-3-ilo, 2-F-pirid-4-ilo, 3-F-pirid-4-ilo, 2-Cl-pirid-3-ilo, 2-Cl-pirid-4-ilo, 2-CF₃-pirid-4-ilo, 3-Cl-pirid-4-ilo, 3-CF₃-pirid-4-ilo, 2-CF₃-pirid-3-ilo, y 4-CF₃-pirid-3-ilo.

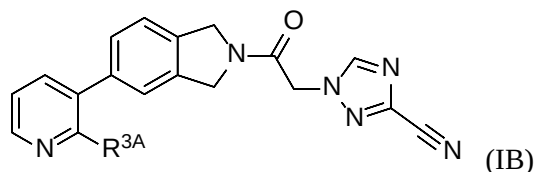
[0035] En otra forma de realización, la presente invención incluye un compuesto de cualquiera de las formas de realización de la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde por lo menos uno de R¹, R² o R³ es H.

15 **[0036]** En otra forma de realización, la presente invención incluye un compuesto de cualquiera de las formas de realización de la presente, en donde el compuesto es de la Fórmula IA:



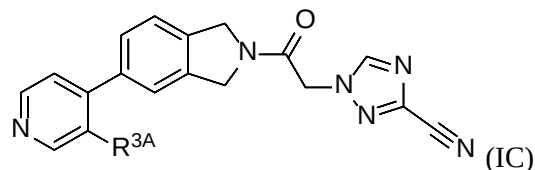
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0037] En otra forma de realización, la presente invención incluye un compuesto de cualquiera de las
20 formas de realización de la presente, en donde el compuesto es de la Fórmula (IB):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0038] En otra forma de realización, la presente invención incluye un compuesto de cualquiera de las formas de realización de la presente, en donde el compuesto es de la Fórmula (IC):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0039] En otra forma de realización, la presente invención incluye un compuesto de cualquiera de las formas de realización de la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3A} es independientemente seleccionado entre -Me, -OH, -F, -Cl, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OMe, -OCF₃ y -O-CH₂-CF₃.

[0040] En otra forma de realización, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre 1-(2-(5-(2-(difluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-oxo-2-(5-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(6-metil-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-cloro-4,6-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(4-fluoro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-metilpiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(6-metoxi-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-cloro-3,6-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-oxo-2-(5-(2-(trifluorometoxi)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(4-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-oxo-2-(5-(2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-cloro-4-fluoropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(4-cloro-2-fluoropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(6-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-oxo-2-(5-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-cloro-4,5-

difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-ciano-4-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-clorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-cloro-4-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2,6-diclorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-oxo-2-(5-(2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-cloro-4-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2,4-diclorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-oxo-2-(5-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoindolin-2-il)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(5-ciano-2-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-cianofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(3-ciano-2-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-oxo-2-(5-(2,4,5-trifluorofenil)isoindolin-2-il)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(4-cianofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-cloropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(3-cloropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-acetilfenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2,4-dimetoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(3-cianofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2,4-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(6-fluoropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(5-fluoro-2-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2,5-dimetoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(3-fluoropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(4-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-fluoropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(4-etinilfenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-oxo-2-(5-(piridin-4-il)isoindolin-2-il)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(4-bromofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-([1,1'-bifenil]-2-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-

triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(4-clorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(3,4-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-fluoropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(3,5-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(2-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-oxo-2-(5-(4-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(3-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(3-metil-4-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-oxo-2-(5-fenilisoindolin-2-il)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(3-clorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(3-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(4-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-oxo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoindolin-2-il)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-(5-(3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-oxo-2-(5-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo; 1-(2-oxo-2-(5-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo.

[0041] La invención proporciona una nueva clase de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos de uso de dichos compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con un parásito. En particular, los compuestos se pueden utilizar para tratar la leishmaniasis, tripanosomiasis humana y/o el mal de Chagas. Los compuestos de la invención son eficaces para inhibir, mejorar o erradicar la patología y/o sintomatología del parásito.

[0042] En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención exhiben valores de $IC_{50} \leq 10 \mu M$, de acuerdo con los ensayos de inhibición del crecimiento divulgados en la presente, preferentemente, valores de $IC_{50} \leq 5 \mu M$, más aún, valores de $IC_{50} \leq 1,0 \mu M$, y más aún valores de $IC_{50} \leq 0,5 \mu M$.

II. OTRAS FORMAS DE REALIZACIÓN

[0043] En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende por lo menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0044] En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende por lo menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y por lo menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0045] En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y por lo menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- [0046]** La composición farmacéutica resulta de utilidad en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con un parásito.
- [0047]** La composición farmacéutica resulta de utilidad en el tratamiento o prevención de leishmaniasis.
- [0048]** La composición farmacéutica resulta de utilidad en el tratamiento o prevención de tripanosomiasis africana humana.
- [0049]** La composición farmacéutica resulta de utilidad en el tratamiento o prevención del mal de Chagas.
- [0050]** En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica según ha sido definida que comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- [0051]** En otra forma de realización, la presente invención proporciona un proceso de elaboración de un compuesto de la presente invención.
- [0052]** En otra forma de realización, la presente invención proporciona un intermedio para la elaboración de un compuesto de la presente invención.
- [0053]** En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, para uso en terapia, solo, u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o por lo menos otro tipo de agente terapéutico.
- [0054]** En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en terapia, para el tratamiento de leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana, o mal de Chagas, solo, u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o por lo menos otro tipo de agente terapéutico.
- [0055]** En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana, o mal de Chagas, que comprende administrar a un paciente que necesita el tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno de los compuestos de la presente invención, solo, u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o por lo menos otro tipo de agente terapéutico.
- [0056]** En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana, o mal de Chagas, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un primer y un segundo agente terapéutico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención y el segundo agente terapéutico es otro tipo de agente terapéutico.
- [0057]** En otra forma de realización, la presente invención además proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana, o mal de Chagas, solo, u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o por lo menos otro tipo de agente terapéutico.

[0058] En otra forma de realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

[0059] En otra forma de realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana, o mal de Chagas. El compuesto puede ser administrado como una composición farmacéutica descrita en la presente.

[0060] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana, o mal de Chagas, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y opcionalmente un segundo agente terapéutico que es otro tipo de agente terapéutico.

[0061] En otra forma de realización, el o los agentes terapéuticos adicionales usados en las composiciones farmacéuticas combinadas o métodos combinados o usos combinados, se seleccionan entre uno o más, preferiblemente uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos: para el tratamiento de leishmaniasis, antimonio de meglumina, estibogluconato, anfotericina, miltefosina y paromomicina; para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana, pentamidina, suramina, melarsoprol, eflornitina, fexinidazol y SCYX-7158; y para tratar el mal de Chagas, benznidazol, nifurtimox y anfotericina b.

[0062] En la presente memoria se describen varias formas de realización de la invención (enumeradas). Se reconocerá que las características especificadas en cada forma de realización pueden combinarse con otras características especificadas a fin de obtener otras formas de realización de la presente invención. También se entiende que cada elemento individual de las formas de realizaciones constituye su propia forma de realización independiente.

[0063] Otras características de la presente invención resultan evidentes a partir de la descripción de los ejemplos de formas de realización precedentes, que tienen un carácter ilustrativo y no pretenden limitar su alcance.

III. DEFINICIONES

[0064] Los términos generales usados precedentemente y en lo sucesivo tienen preferentemente dentro del contexto de la presente invención los siguientes significados, salvo indicación en contrario, donde los términos más generales dondequiera que se usen pueden, independientemente entre sí, ser reemplazados por definiciones más específicas o conservarse, definiéndose así más detalladamente, las formas de realización de la invención.

[0065] Todos los métodos descritos en la presente pueden ser ejecutados en cualquier orden adecuado salvo indicación en contrario o que el contexto lo indique con claridad. El uso de cualquiera de los ejemplos, o

términos ejemplificativos (por ejemplo “tal como”) en la presente tiene por objeto simplemente describir mejor la invención y no impone limitación alguna sobre su alcance.

[0066] Las formas singulares de los artículos en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse como comprensivas de los plurales salvo indicación en contrario o que surja claramente del contexto.

[0067] De acuerdo con la presente, el término “heteroátomos” se refiere a átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), en particular nitrógeno u oxígeno. A menos que se indique lo contrario, se supone que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas tiene suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

[0068] De acuerdo con la presente, el término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarburo de fórmula general C_nH_{2n+1} . El radical alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el término “alquilo C_1 - C_{10} ” o “alquilo C_1 a C_{10} ” se refiere a un grupo alifático monovalente, lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo, heptilo, y similares).

[0069] El término “alquilenos” se refiere a un grupo alquilo divalente. Por ejemplo, el término “alquilenos C_1 - C_6 ” o “alquilenos C_1 a C_6 ” se refiere a un grupo alifático divalente, lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), n-propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), isopropileno ($-CH(CH_3)CH_2-$), n-butileno, sec-butileno, iso-butileno, terc-butileno, n-pentileno, isopentileno, neopentileno, n-hexileno y similares).

[0070] El término “alcoxi” se refiere a un alquilo unido a un oxígeno, que también puede representarse como $-O-R$ o $-OR$, en donde R representa el grupo alquilo. “Alcoxi C_1 - C_6 ” o “alcoxi C_1 a C_6 ” pretende incluir grupos alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , y C_6 . Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), y t-butoxi. De manera similar, “alquiltio” o “tioalcoxi” representa un grupo alquilo según se ha definido con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo $-S$ -metilo y $-S$ -etilo.

[0071] “Halógeno” o “halo” puede ser flúor, cloro, bromo o yodo (los halógenos preferidos como sustituyentes son flúor y cloro).

[0072] “Haloalquilo” hace referencia a grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con uno o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo, y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo además incluyen “fluoroalquilo” que comprende grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena

lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con uno o más átomos de flúor.

[0073] "Haloalcoxi" representa un grupo haloalquilo según se ha definido con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁ a C₆" pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, entre otros, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, y pentafluoroetoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo según se ha definido con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometilo-S-, y pentafluoroetilo-S-.

[0074] El término "oxo" o -C(O)- se refiere a un grupo carbonilo. Por ejemplo, una cetona, aldehído, o parte de un grupo ácido, éster, amida, lactona o lactama.

[0075] El término "cicloalquilo" se refiere un anillo carbocíclico no aromático que es un anillo completamente hidrogenado, que incluye sistemas de anillos mono, bi o policíclicos. "cicloalquilo C₃-C₈" o "cicloalquilo C₃ a C₈" hace referencia a grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ y C₈. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y norbornilo.

[0076] El término "arilo" se refiere a restos carbocíclicos aromáticos de 6 a 10 miembros que tienen un sistema de anillo único (por ejemplo, fenilo) o fusionado (por ejemplo, naftaleno). Un grupo arilo típico es el grupo fenilo.

[0077] El término "bencilo", de acuerdo con la presente, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno es reemplazado por un grupo fenilo.

[0078] "Heterocicloalquilo" hace referencia a cicloalquilo, según lo definido en la presente solicitud, siempre que uno o más de los carbonos anulares indicados, sean reemplazados por un resto seleccionado entre -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- y -S(O)₂-, en donde R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno (por ejemplo, carbobenciloxi, p-metoxibencil carbonilo, t-butoxicarbonilo, acetilo, benzoilo, benzilo, p-metoxi-benzilo, p-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxibenzilo, y similares). Por ejemplo, un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros incluye epoxi, aziridinilo, azetidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotienilo 1,1-dióxido, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, morfolino, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, pirazolidinilo, hexahidropirimidinilo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-ilo, tiomorfolino, sulfanomorfolino, sulfonomorfolino, octahidropirrolol[3,2-b]pirrolilo, y similares.

[0079] El término "heterociclo parcialmente saturado" se refiere a un anillo no aromático que está parcialmente hidrogenado y puede existir como un anillo bicíclico de un solo anillo (incluidos los anillos condensados). A menos que se indique lo contrario, dicho anillo heterocíclico es generalmente un anillo de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre -O-, -N=, -NR-, y -S-, (preferentemente 1 o

2 heteroátomos). Los anillos heterocíclicos parcialmente saturados incluyen grupos como dihidrofurano, dihidrooxazolilo, dihidropiridinilo, imidazolinilo, 1H-dihidroimidazolilo, 2H-pirano, 4H-pirano, 2H-cromenilo, oxazinilo y similares. Un anillo heterocíclico parcialmente saturado también incluye grupos en los que el anillo heterocíclico está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, indolinilo (o 2,3-dihidroindolilo), 2,3-dihidrobenzotiofenilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-b]pirazinilo, y similares).

[0080] El término “heterociclo parcial o totalmente saturado” se refiere a un anillo no aromático que está parcial o totalmente hidrogenado y que puede existir como un anillo único, un anillo bicíclico (incluidos los anillos fusionados) o un anillo en espiral. A menos que se especifique lo contrario, el anillo heterocíclico es generalmente un anillo de 3 a 12 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos (preferentemente 1 o 2 heteroátomos) independientemente seleccionados entre azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Cuando se usa el término “heterociclo parcial o totalmente saturado”, incluye “heterocicloalquilo” y “heterociclo parcialmente saturado”. Los ejemplos de anillos en espiral incluyen 2,6-diazaespiro[3,3]heptano, 3-azaespiro[5,5]undecano, 3,9-diazaespiro[5,5]undecano, y similares.

[0081] El término “heteroarilo” se refiere a restos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos) dentro de un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, tienilo, furano, benzofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, purinilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, benzopirano, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolilo, y similares.). El resto heteroaromático puede consistir en un sistema de anillo único o condensado. Un anillo heteroarilo único típico es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno y un sistema de anillo heteroarilo fusionado típico es un sistema de anillo de 9 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. El sistema de anillo heteroarilo condensado puede constar de dos anillos heteroarilo fusionados o un heteroarilo fusionado con un arilo (por ejemplo, fenilo).

[0082] Cuando se utiliza el término “heterociclo”, se pretende que incluya “heterocicloalquilo”, “heterociclo parcial o totalmente saturado”, “heterociclo parcialmente saturado”, “heterociclo totalmente saturado” y “heteroarilo”.

[0083] El término “contraión” se usa para representar una especie cargada negativamente como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato o una especie cargada positivamente como sodio (Na⁺), potasio (K⁺), amonio (R_nNH_m⁺, donde n=0-4, m=0-4 y m+n=4) y similares.

[0084] Cuando se usa un anillo punteado dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

[0085] De acuerdo con la presente, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo que no es hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, = O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en los restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o doble enlace sea parte (es decir, esté dentro) del anillo. Los enlaces dobles de un anillo, de acuerdo con la presente, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos adyacentes de un anillo (por ejemplo, C = C, C = N o N = N).

[0086] En los casos en los que haya átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos podrán convertirse en N óxidos mediante un tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para obtener otros compuestos de la presente invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno ilustrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido (N→O).

[0087] Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada ocurrencia es independiente de su definición en cualquier otra ocurrencia. Por lo tanto, por ejemplo, si se indica que un grupo está sustituido con 0-3 grupos R, entonces dicho grupo puede estar sin sustituir o sustituido con hasta tres grupos R, y en cada aparición R se selecciona independientemente de la definición de R.

[0088] Cuando se indica que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se indica un sustituyente sin indicar el átomo por el cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo de dicho sustituyente.

[0089] Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

[0090] Tal como lo advertirá el experto en la técnica, por ejemplo, un grupo cetona (-CH-C=O) en una molécula puede tautomerizar a su forma enólica (C = C OH). Por lo tanto, la presente invención abarca todos los tautómeros posibles incluso cuando una estructura represente sólo uno de ellos.

[0091] La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o el mamífero tratado con la misma.

[0092] Salvo especificación en contrario, el término “compuestos de la presente invención” o “compuestos de la presente invención” se refiere a compuestos de la Fórmula (IA), así como a isómeros, como estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros, enantiómeros y racematos), isómeros geométricos, isómeros conformacionales (incluidos rotámeros y astropisómeros), tautómeros, compuestos marcados isotópicamente (incluidas sustituciones de deuterio) y restos formados inherentemente (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos). Cuando está presente un resto que es capaz de formar una sal, entonces también se incluyen las sales, en particular las sales farmacéuticamente aceptables.

[0093] Los expertos en la técnica reconocerán que los compuestos de la presente invención pueden contener centros quirales y, como tales, pueden existir en diferentes formas isoméricas. De acuerdo con la presente, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos.

[0094] Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1: 1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando resulte apropiado. Al designar la estereoquímica para los compuestos de la presente invención, un estereoisómero único con configuración relativa y absoluta conocida de los dos centros quirales se designa usando el sistema RS convencional (por ejemplo, (1S, 2S)); un solo estereoisómero con configuración relativa conocida pero configuración absoluta desconocida se designa con estrellas (por ejemplo, (1R*, 2R*)); y un racemato con dos letras (por ejemplo, (1RS, 2RS) como una mezcla racémica de (1R, 2R) y (1S, 2S); (1RS, 2SR) como mezcla una racémica de (1R, 2S) y (1S, 2R)). Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema Cahnngold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede ser especificado mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatoria) en la que rotan la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea de sodio D.

Alternativamente, los compuestos resueltos se pueden definir por los tiempos de retención respectivos para los enantiómeros/diastereómeros correspondientes mediante HPLC quiral.

[0095] Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-.

[0096] Los isómeros geométricos pueden ocurrir cuando un compuesto contiene un doble enlace o alguna otra característica que le da a la molécula cierta rigidez estructural. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans.

[0097] Los isómeros conformacionales (o confórmeros) son isómeros que pueden diferir por rotaciones sobre uno o más enlaces. Los rotámeros son confórmeros que se diferencian por rotación sobre solo un enlace.

[0098] El término "atropisómero" se refiere a un isómero estructural basado en la quiralidad axial o plana que resulta de la rotación restringida en la molécula.

5 **[0099]** Salvo especificación en contrario, los compuestos de la presente invención incluyen todos los posibles isómeros, incluidas mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- pueden prepararse usando síntonos quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales (por ejemplo, separados en columnas quirales de cromatografía SFC o HPLC, como CHIRALPAK® y CHIRALCEL® comercializadas por DAICEL Corp. usando el disolvente o mezcla de
10 solventes adecuada para lograr una buena separación).

[00100] Los compuestos de la presente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Todos los procesos utilizados para preparar compuestos de la presente invención y los productos intermedios se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan
15 productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse mediante métodos convencionales, por ejemplo, a través de cromatografía o cristalización fraccionada.

[00101] Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales caen dentro del alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto se puede convertir en otra forma.
20 Una base o ácido libre se puede convertir en una sal; una sal puede convertirse en el compuesto libre u otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención puede separarse en los isómeros individuales.

[00102] Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación y, por tanto, caen dentro del alcance de la invención.

25 **[00103]** De acuerdo con la presente, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/hidrocloruro, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato,
30 glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato/hidroximalonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucate, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, acetato de fenilo,

fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, salicilatos, estearato, succinato, sulfamato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato o xinafoato.

[00104] Se pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

[00105] Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas e inorgánicas. Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas formas de realización, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

[00106] Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Allen, L.V., Jr., ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012), que se incorpora a la presente como referencia.

[00107] Los compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con cocristales adecuados. Estos cocristales pueden prepararse a partir de los compuestos de la presente invención mediante procedimientos conocidos de formación de cocristales. Dichos procedimientos incluyen moler, calentar, co-sublimar, co-fundir o poner en contacto en solución los compuestos de la presente invención con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales así formados. Los formadores de cocristales adecuados

incluyen los descriptos en WO 2004/078163. En consecuencia, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de la presente invención.

[00108] Cualquier fórmula brindada en este documento también pretende representar las formas no marcadas así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas indicadas en la presente, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la presente invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La presente invención incluye varios compuestos marcados isotópicamente conforme se define en la presente, por ejemplo, aquellos en los que los isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C , están presentes. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) que incluyen ensayos de distribución en tejidos de sustratos o fármacos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un ^{18}F o compuesto marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar generalmente mediante los procedimientos descriptos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se exponen continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

[00109] Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media in vivo o una reducción de los requisitos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituto de un compuesto de la presente invención. La concentración de un isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" de acuerdo con la presente significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención se indica como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466,7 (97% de incorporación de

deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

[00110] Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en la presente, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado. Dichos compuestos tienen una variedad de usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial de unirse a proteínas o receptores diana, o para formar imágenes de compuestos de la invención unidos a receptores biológicos in vivo o in vitro.

[00111] Las expresiones "compuesto estable" y "estructura estable" pretende indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H, o S(O)H.

[00112] El término "solvato" hace referencia a una asociación física de un compuesto de la presente con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la matriz cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes bajo una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca tanto la fase de solución como los solvatos aislables. Los ejemplos de solvatos incluyen, entre otros, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

[00113] De acuerdo con la presente, "polimorfo/s" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma estructura/composición química pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas y/o iones que forman los cristales. Los compuestos de la presente invención se pueden proporcionar como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. La liofilización se puede emplear para proporcionar los compuestos de la presente invención como un sólido.

[00114] De acuerdo con la presente, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

[00115] De acuerdo con la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Normalmente, el animal es un mamífero. Un "sujeto" también se refiere a cualquier organismo humano o no humano que podría beneficiarse potencialmente del tratamiento con un compuesto de la presente invención. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas formas de realización, el sujeto es un primate. En otras formas de realización,

el sujeto es un ser humano. Los ejemplos de sujetos incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo para enfermedades infecciosas.

[00116] De acuerdo con la presente, un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en la calidad de vida a partir de dicho tratamiento (preferiblemente, un ser humano).

5 **[00117]** De acuerdo con la presente, el término "Inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma o trastorno o enfermedad determinados, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

[00118] De acuerdo con la presente, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad/trastorno se refiere al tratamiento de la enfermedad/trastorno en un mamífero, particularmente en un
10 ser humano, e incluye: (a) mejorar la enfermedad/trastorno, (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad/trastorno, o por lo menos uno de los síntomas clínicos del mismo); (b) aliviar o modular la enfermedad/trastorno (es decir, provocar la remisión de la enfermedad/trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos); (c) aliviar o mejorar por lo menos un parámetro físico, incluidos aquellos que
15 pueden no ser discernibles por el sujeto; y/o (d) prevenir o retrasar la aparición o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la enfermedad o trastorno pero aún no ha sido diagnosticado.

[00119] De acuerdo con la presente, "prevenir" o "prevención" abarca el tratamiento preventivo (es decir, profilaxis y/o reducción del riesgo) de un estado patológico subclínico en un mamífero, particularmente en un
20 ser humano, destinado a reducir la probabilidad de aparición de un estado patológico clínico. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva en función de factores que se sabe aumentan el riesgo de padecer una enfermedad clínica en comparación con la población general. Las terapias de "profilaxis" se pueden dividir en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado un estado clínico de enfermedad, en tanto la prevención secundaria se define
25 como la prevención de una segunda aparición del mismo o similar estado clínico de enfermedad.

[00120] De acuerdo con la presente, "reducción del riesgo" o "reducir el riesgo" cubre las terapias que reducen la incidencia del desarrollo de un estado clínico de enfermedad. Como tales, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción de riesgos.

[00121] La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" pretende incluir una cantidad de un compuesto de
30 la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de EED y/o PRC₂, o mejorará los síntomas, aliviará las condiciones, retardará o retrasará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad o trastorno mediado por PRC₂. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan como

resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya sea que se administren en combinación, en serie o simultáneamente.

[00122] Las abreviaturas de acuerdo con la presente, son las siguientes: "1x" para una vez, "2x" para dos veces, "3x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "aq" para acuoso, "Col" para columna, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "L" para litro o litros, "mL" para mililitro o mililitros, "μL" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "nM" para nanomolar, "mol" para mol o moles, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "RT" para temperatura ambiente, "ON" para durante la noche, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "aq" para acuoso, "sat" o "sat'd" para saturado, "MW" para peso molecular, "mw" o "μwave" para microondas, "mp" para punto de fusión, "Wt" para peso, "MS" o "Mass Spec" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopia de masas de ionización por electropulverización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para espectrometría de masas - cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC en fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "NMR" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopia nuclear de efecto Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "br" para ancho "Hz" para hercios, "ee" para "exceso enantiomérico" y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" que son designaciones estereoquímicas con las que está familiarizado el experto en la técnica.

[00123] Las siguientes abreviaturas que se utilizan a continuación tienen los significados que siguen:

20	Aq	acuoso
	AIBN	azobisisobutironitrilo
	Bn	bencilo
	Boc	<i>tert</i> -butoxi carbonilo
	Boc ₂ O	di- <i>tert</i> -butil dicarbonato
25	Bu	butilo
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio anhidro
	CHCl ₃	cloroformo
	DAST	trifluoruro de dietilamino azufre
	DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina
30	DCM	diclorometano
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	1,2-dimetoxietano

	DMF	dimetilformamida	
	DMSO	dimetilsulfóxido	
	DPPA	difenilfosforil azida	
	EA	etil acetato	
5	Equiv.	equivalencia	
	Et	etilo	
	Et ₃ N	triethylamina	
	Et ₂ O	éter dietílico	
	EtOH	etanol	
10	EtOAc	etil acetato	
	HATU	2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio	hexafluorofosfato
	HCl	ácido clorhídrico	
	<i>i</i> -Bu	isobutilo	
	<i>i</i> -Pr	isopropilo	
15	KOAc	acetato de potasio	
	LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio	
	Me	metilo	
	MeOH	metanol	
	mCPBA	ácido 3-cloroperoxibenzoico	
20	MeCN	acetonitrilo	
	MnO ₂	dióxido de manganeso	
	N ₂	nitrógeno	
	NaBH ₄	borohidruro de sodio	
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio	
25	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio	
	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida	
	Ph	fenilo	
	PPh ₃	trifenilfosfina	
	Ph ₃ P=O	óxido de trifenilfosfina	
30	R _f	factor de retención	
	RT	temperatura ambiente (°C)	
	<i>t</i> -Bu o Bu ^t	<i>terc</i> -butilo	
	T3P®	anhídrido de ácido propano fosfónico	

TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

5 IV. SÍNTESIS

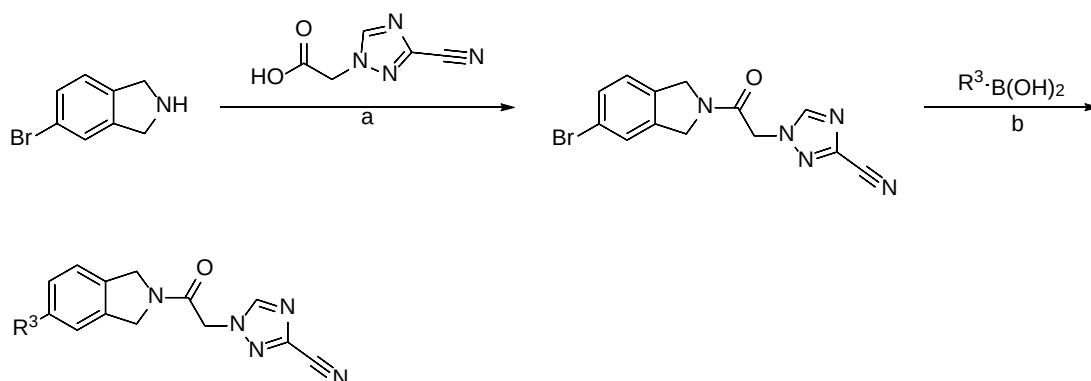
[00124] Los compuestos de la presente invención se puede preparar de varias formas conocidas por el experto en la técnica de la síntesis orgánica a la luz de los métodos, esquemas de reacción y ejemplos de la presente. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descriptos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o mediante variaciones de los mismos tal como lo advertirán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los descriptos a continuación. Las reacciones se ejecutan en un disolvente o mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y apropiada para las transformaciones propuestas. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá modificar el orden de los pasos sintéticos o seleccionar un esquema de proceso en particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

[00125] Los materiales de partida son comercializados por diversos proveedores tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o se preparan con facilidad aplicando métodos muy conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, a través de los métodos descriptos en general en Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd-ed., Wiley-VCH Weinheim, Alemania (1999), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo los suplementos (también disponible a través de la base de datos en línea de Beilstein)).

[00126] Con fines ilustrativos, los esquemas de reacción que se describen a continuación proporcionan rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como intermedios clave. Para obtener una descripción más detallada de los pasos de reacción individuales, véase la sección Ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica advertirán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Si bien los materiales de partida y reactivos específicos están representados en los esquemas y se describen a continuación, otros materiales de partida y reactivos pueden sustituir a aquellos con facilidad para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descriptos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de la presente descripción por aplicación de la química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

[00127] En la preparación de compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de la funcionalidad remota de los intermedios. La necesidad de tal protección variará según la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. El experto en la técnica determinará fácilmente la necesidad de tal protección. Para obtener una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase Greene, T.W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley (2007). Los grupos protectores incorporados en la elaboración de los compuestos de la presente invención, tales como el grupo protector tritilo, pueden indicarse como un regioisómero pero también pueden existir como una mezcla de regioisómeros.

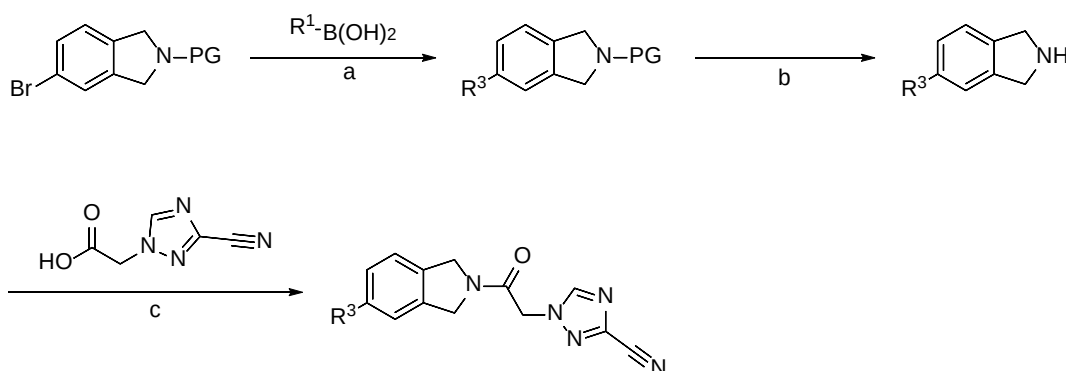
Ruta Sintética General 1



[00128] Condiciones de reacción:

- Acoplamiento de amida con reactivos de acoplamiento en disolventes apróticos polares;
- Acoplamiento de Suzuki con varios catalizadores de Pd en presencia de bases inorgánicas tales como Na_2CO_3 o K_3PO_4 .

Ruta Sintética General 2

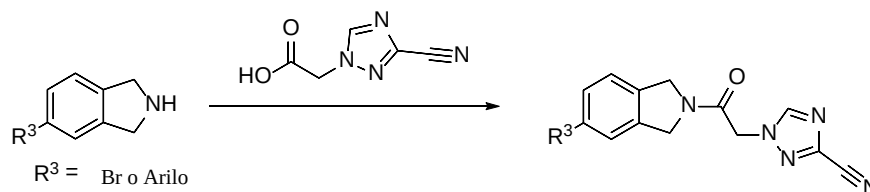


[00129] Condiciones de reacción:

- Acoplamiento de Suzuki con varios catalizadores de Pd en presencia de bases inorgánicas tales como Na_2CO_3 o K_3PO_4 ;

- b. Desprotección con ácidos soportados por polímero o TFA;
- c. Acoplamiento de amida con reactivos de acoplamiento en disolventes apróticos polares.

Procedimientos generales para el acoplamiento de amida



5

V. COMPOSICIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

[00130] Los compuestos de la presente invención típicamente se usan como una composición farmacéutica (por ejemplo, un compuesto de la presente invención y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable). Un "portador farmacéuticamente aceptable (diluyente o excipiente)" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular mamíferos, incluyendo, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardadores de la absorción, sales, conservantes, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, agentes tamponantes (por ejemplo, ácido maleico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido acético, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, y similares), agentes disgregantes, lubricantes, edulcorantes, saborizantes, colorantes y similares y combinaciones de los mismos generalmente reconocidos como seguros (GRAS), tal como lo advertirán los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Allen, L.V., Jr. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 Tomos), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012). A los efectos de la presente invención, los solvatos e hidratos se consideran composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un disolvente (es decir, solvato) o agua (es decir, hidrato).

[00131] Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la sustancia farmacológica a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente formador de complejos conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes antes descriptos.

[00132] Los compuestos de la presente invención se puede administrar para cualquiera de los usos descriptos por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, como tabletas, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación prolongada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (incluyendo nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones secadas por aspersión), jarabes y

emulsiones; por vía sublingual; bucal; parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, incluida la administración a las membranas nasales, como mediante un aerosol de inhalación; por vía tópica, como en forma de crema o pomada; o por vía rectal como en forma de supositorios. Los compuestos administrarse solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado en base a la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

[00133] El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosis fácilmente controlable del fármaco y entregar al paciente un producto agradable y fácilmente manejable. El régimen de dosificación de los compuestos de la presente invención dependerá, por supuesto, de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente en particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición médica y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

[00134] En ciertos casos, puede ser conveniente administrar el compuesto de la presente invención en combinación con por lo menos un agente farmacéutico (o terapéutico) adicional, tal como, para tratar la tripanosomiasis africana humana, pentamidina, suramina, melarsoprol, eflornitina, fexinidazol y acoziborol; y para tratar el mal de Chagas, benznidazol, nifurtimox y anfotericina b; para tratar la leishmaniasis, antimonio de meglumina, estibogluconato, anfotericina, miltefosina, paromomicina u otros inhibidores nuevos en evaluación clínica.

[00135] El término "terapia de combinación" se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una enfermedad, trastorno o afección terapéutica descrita en la presente invención. Tal administración comprende la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, como en una sola cápsula que tiene una proporción fija de ingredientes activos. Alternativamente, dicha administración comprende la coadministración en múltiples o envases separados (por ejemplo, cápsulas, polvos y líquidos) para cada ingrediente activo. El compuesto de la presente invención y los agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse mediante la misma vía de administración o mediante diferentes vías de administración. Los polvos y/o líquidos pueden reconstituirse o diluirse a la dosis deseada antes de la administración. Además, dicha administración también incluye el uso de cada tipo de agente terapéutico de manera secuencial, aproximadamente al mismo tiempo o en momentos diferentes. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará los efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en la presente

[00136] La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio estándar “The Merck Index” o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications).

[00137] En una forma de realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un portador farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración a un sujeto humano o animal, ya sea solo o junto con otros agentes antiinfecciosos.

[00138] En una forma de realización, en otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, mejorar o erradicar la patología y/o la sintomatología de una enfermedad parasitaria. El método comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con las formas de realización precedentes y sus variantes.

[00139] En una forma de realización del método precedente para tratar, prevenir, inhibir, mejorar o erradicar la patología y/o la sintomatología de una enfermedad parasitaria, el compuesto de la invención es capaz de inhibir la actividad proteolítica del proteasoma del parásito causante de la enfermedad parasitaria.

[00140] En otra forma de realización del método precedente para tratar, prevenir, inhibir, mejorar o erradicar la patología y/o la sintomatología de una enfermedad parasitaria, el compuesto de la invención es capaz de inhibir la actividad proteolítica similar a la quimotripsina de los proteasomas del parásito causante de la enfermedad parasitaria.

[00141] En otra forma de realización del método de la invención, la enfermedad tratada es tripanosomiasis africana humana, mal de Chagas, o leishmaniasis.

[00142] En aún otra forma de realización del método de la invención, la enfermedad tratada es Tripanosomiasis africana humana causada por *Tripanosoma brucei*, en particular, por la subespecie T.b. gambiense o T.b. rhodesiense.

[00143] En aún otra forma de realización del método de la invención, la enfermedad tratada es mal de Chagas, (también denominada tripanosomiasis americana) causada por *Tripanosoma cruzi*.

[00144] En aún otra forma de realización del método de la invención, la enfermedad tratada es Leishmaniasis causada por el parásito *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, o *Leishmania major*.

[00145] En aún otra forma de realización del método de la invención, la enfermedad tratada es Leishmaniasis visceral causada por el parásito *Leishmania donovani*.

[00146] La presente invención proporciona métodos para tratar a un sujeto humano o animal que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ya sea solo o en combinación con otros agentes antiinfecciosos.

5 **[00147]** En particular, las composiciones se formularán juntas como una combinación terapéutica o se administrarán por separado.

[00148] En la terapia de combinación para el tratamiento de enfermedades infecciosas, el compuesto de la presente invención y otros agentes antiinfecciosos pueden administrarse de manera simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, en la medida en que dicha administración proporcione niveles
10 terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del sujeto.

[00149] En una forma de realización preferida, el compuesto de la presente invención y el otro u otros agentes antiinfecciosos generalmente se administran secuencialmente en cualquier orden por infusión o por vía oral. El régimen de dosificación puede variar según la etapa de la enfermedad, la condición física del paciente, los perfiles de seguridad de los fármacos individuales y la tolerancia a los fármacos individuales, así como otros
15 criterios bien conocidos por el médico y profesional tratante que administra la combinación. El compuesto de la presente invención y otros agentes antiinfecciosos pueden administrarse dentro de minutos entre sí, con horas, días o incluso semanas de diferencia, dependiendo del ciclo particular que se utilice para el tratamiento. Además, el ciclo de tratamiento podría incluir la administración de un fármaco con más frecuencia que el otro y a diferentes dosis por administración del fármaco.

20 **[00150]** En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan kits que incluyen uno o más compuestos de la presente invención y un socio de combinación según lo divulgado en la presente. Los ejemplos de kits incluyen (a) un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) por lo menos un socio de combinación, por ejemplo, según se ha indicado, con lo cual dicho kit puede comprender un prospecto u otro etiquetado que incluya instrucciones para la administración.

25 **[00151]** En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan kits que incluyen uno o más compuestos de la presente invención y un socio de combinación según lo divulgado en la presente. Los ejemplos de kits incluyen (a) un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) por lo menos un socio de combinación, por ejemplo, según se ha indicado, con lo cual dicho kit puede comprender un prospecto u otro etiquetado que incluya instrucciones para la administración.

30 **[00152]** En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por el mismo o diferentes fabricantes. Por otra parte, el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico (o agente farmacéutico) se pueden combinar en una terapia de combinación: (i) antes de entregar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el

caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por el propio médico (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) por el propio paciente, por ejemplo durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

[00153] La composición farmacéutica (o formulación) para su aplicación puede envasarse de diversas formas dependiendo del método utilizado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un envase en el que se ha depositado la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los envases adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen artículos tales como botellas (plástico y vidrio), sachets, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El envase también puede incluir un conjunto a prueba de manipulaciones para evitar un acceso no deseado al contenido del envase. Además, el envase presenta una etiqueta que describe el contenido. La etiqueta también puede incluir las advertencias apropiadas.

MÉTODOS GENERALES

[00154] Los siguientes métodos fueron utilizados en los Ejemplos, salvo indicación en contrario.

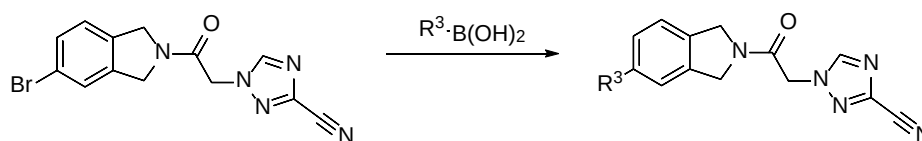
Procedimiento de Acoplamiento de Amida A: T3P® y Et₃N, CH₂Cl₂/DMF

[00155] A una suspensión de amina (1,0 equiv.) en 5:1 CH₂Cl₂/DMF (0,1 molar) se agregó ácido 2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético (1,0 equiv), T₃P (solución al 50% en DMF, 1,0 equiv) y Et₃N (3,0 equiv). La mezcla resultante fue agitada a RT durante 18 horas antes de ser diluida con CH₂Cl₂ y lavada con H₂O (dos veces), solución de LiCl al 10% (dos veces) y solución salina. Las capas orgánicas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo vacío para obtener un material crudo que fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa o cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento de Acoplamiento de Amida B: EDC•HCl, HOBT, DIPEA, DMF

[00156] A una solución agitada de ácido 2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético (1,5 equiv.) en DMF (0,23 molar) se agregó DIPEA (3,2 equiv.), EDC•HCl (1,5 equiv.) y HOBT (1,5 equiv.). La mezcla fue agitada a RT durante 30 minutos antes de agregar la amina (1,0 equiv.). La mezcla resultante fue agitada a RT durante 12 horas antes de ser diluida con agua y extraída con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, luego con solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo vacío para obtener un material crudo que fue purificado por HPLC preparativa en fase inversa o cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

Procedimientos Generales para el Acoplamiento de Suzuki



Procedimiento de Acoplamiento de Suzuki A: Pd(OAc)₂, Xphos, Na₂CO₃, MeCN/DMF

[00157] Un vial para microondas fue cargado con bromuro de arilo (0,20 mmol), ácido arilborónico (1,0 equiv.), Pd(OAc)₂ (5 mol%) y Xphos (15 mol%) solvatado en MeCN/DMF anhidro 2:1 desgasificado (1,5 mL). Se agregó 1 M de solución de Na₂CO₃ acuosa (2,0 equiv.) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante fue sometida a un calentamiento por microondas a 120 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con un volumen mínimo de DMSO (0,5 - 1 mL) y filtrada por un filtro de jeringa Pall's GH0 Acrodisc de 13 mm y sometida directamente a una purificación por HPLC preparativa en fase inversa.

Procedimiento de Acoplamiento de Suzuki B: Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂, Na₂CO₃, DMF

[00158] Un vial para microondas fue cargado con bromuro de arilo (0,15 mmol), ácido arilborónico (1,0 equiv.), aducto de Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (5 mol%), 1 M de solución acuosa de Na₂CO₃ (2,0 equiv.) y DMF (1,7 mL). La mezcla de reacción resultante se dejó purgar bajo argón durante unos pocos minutos antes de tapar el tubo de reacción y someterlo a un calentamiento por microondas a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla resultante fue diluida con DMSO (2 mL), filtrada por un filtro de jeringa Pall's GH0 Acrodisc 13 mm y sometida directamente a purificación por HPLC preparativa en fase inversa.

Procedimiento de Acoplamiento de Suzuki C: Pd(PPh₃)₂Cl₂, Na₂CO₃, 1,4-dioxano

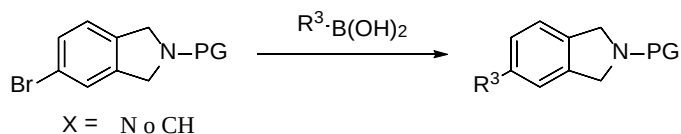
[00159] Se pesaron bromuro de arilo (0,064 mmol), ácido arilborónico (1,3 equiv.) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol%) en un vial para microondas y el vial para microondas fue vaciado y lavado con argón. Se agregó 1,4-dioxano anhidro (0,1 molar) y 1 M de solución acuosa de Na₂CO₃ (2,0 equiv.). La mezcla de reacción fue sometida a un calentamiento por microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla resultante se pasó a través de un cartucho de carbonato de Si de 2 g (preequilibrado con metanol) para eliminar el exceso de material de partida ácido borónico. El cartucho fue lavado con MeOH (10 mL) y el eluyente fue recolectado y concentrado a presión reducida. El material crudo fue solvatado en MeOH (1 mL), filtrado por un filtro de jeringa Pall's GH0 Acrodisc de 13 mm y sometido directamente a purificación por HPLC preparativa en fase inversa.

Procedimiento de Acoplamiento de Suzuki D: Pd(OAc)₂, Xphos, Na₂CO₃, THF/DMF

[00160] Se agregó bromuro de arilo (0,090 mmol) solvatado en THF anhidro (0,5 mL) y DMF (0,25 mL) a un vial para microondas conteniendo ácido arilborónico (1,3 equiv.). Se agregó Pd(OAc)₂ (10 mol%) y Xphos (30 mol%) solvatado en THF anhidro (0,5 mL) y DMF (0,25 mL) a la mezcla de reacción seguidos de 1 M de solución acuosa de Na₂CO₃ (2,5 equiv.). La mezcla de reacción fue sometida a un calentamiento por microondas a 120 °C durante 10 minutos antes de filtrar la mezcla resultante por un filtro de jeringa Pall's GH0 Acrodisc de 13 mm y fue sometida directamente a purificación por HPLC preparativa en fase inversa.

Procedimiento de Acoplamiento de Suzuki E: Pd(OAc)₂, Xphos, Na₂CO₃, MeCN/DMF

[00161] Se agregó bromuro de arilo (0,090 mmol) solvatado en MeCN anhidro (0,8 mL) y DMF (0,4 mL) a un vial para microondas conteniendo ácido arilborónico (1,3 equiv.). Se agregó 1 M de solución acuosa de Na_2CO_3 (2,0 equiv.) seguido por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) y Xphos (30 mol%) solvatado en THF anhidro (0,1 mL) y DMF (0,1 mL). La mezcla de reacción fue sometida a un calentamiento por microondas a 100 °C durante 10 minutos antes de filtrar la mezcla resultante por un filtro de jeringa Pall's GHO Acrodisc de 13 mm y fue sometida directamente a purificación por HPLC preparativa en fase inversa.



Procedimiento de Acoplamiento de Suzuki F: $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, K_3PO_4 , 1,4-dioxano/ H_2O

[00162] A un tubo sellado conteniendo bromuro de arilo (1,0 equiv.) en 7:3 1,4-dioxano/ H_2O (0,23 molar) se agregó K_3PO_4 (1,5 equiv.), ácido arilborónico (1,5 equiv.) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mol%). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 6 horas antes de ser diluida con H_2O y extraída con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O , luego con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas bajo vacío para obtener un material crudo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento de Acoplamiento de Suzuki G: $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, Na_2CO_3 , 1,4-dioxano/ H_2O

[00163] A un tubo sellado conteniendo bromuro de arilo (1,0 equiv.) en 7:3 1,4-dioxano/ H_2O se agregó Na_2CO_3 (1,5- 3,0 equiv.), ácido arilborónico / éster (1,5 equiv.) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mol%). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 6 horas antes de ser diluida con H_2O y extraída con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O , luego con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas bajo vacío para obtener un material crudo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento de Acoplamiento de Suzuki H: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, K_2CO_3 , DMF/ H_2O

[00164] A un tubo sellado conteniendo bromuro de arilo (1,0 equiv.) en 1:1 DMF/ H_2O se agregó K_2CO_3 (3,0 equiv.), ácido arilborónico / éster (1,2 equiv.) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mol%). La mezcla de reacción fue calentada a 60 °C durante 5 horas antes de ser diluida con H_2O y extraída con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O , luego con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas bajo vacío para obtener un material crudo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento de Acoplamiento de Suzuki I: $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, K_3PO_4 , Dioxano/ H_2O

[00165] Se agregó bromuro de arilo (1,0 equiv.) solvatado en 4:1 Dioxano/ H_2O a un vial para microondas conteniendo ácido arilborónico / éster (1,3 equiv.). Se agregó K_3PO_4 (2,5 equiv.) a la mezcla de reacción seguido

por Pd(dtbpf)Cl₂ (10 mol%). La mezcla de reacción fue sometida a un calentamiento por microondas a 120 °C durante 30 minutos antes de filtrar la mezcla resultante por un lecho de celite y el filtrado fue evaporado en vacío para obtener un material crudo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

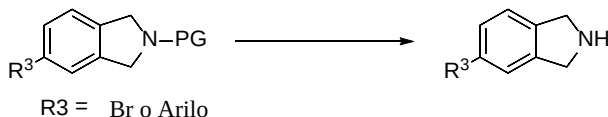
5 Procedimiento de Acoplamiento de Suzuki J: Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂, TEA, MeOH

[00166] A un tubo sellado conteniendo bromuro de arilo (1,0 equiv.) en MeOH (40 vol) se agregó TEA (2,5 equiv.) ácido arilborónico / éster (1,0 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (10 mol%). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 10 horas antes de ser diluida con H₂O y extraída con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O, luego con solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo vacío para obtener un material crudo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

Procedimiento de Acoplamiento de Suzuki K: Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, 1,4-dioxano/H₂O

[00167] A un tubo sellado conteniendo bromuro de arilo (1,0 equiv.) en 4:1 1,4-dioxano/H₂O se agregó K₂CO₃/K₃PO₄ (1,5 equiv.), ácido arilborónico / éster (1,5 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (5 mol%). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 6 horas antes de ser diluida con H₂O y extraída con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O, luego con solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo vacío para obtener un material crudo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

Procedimientos generales para la desprotección



Procedimiento de desprotección A: resina SCX-2, CH₂Cl₂

[00168] Se agregó resina SCX-2 (0,6 mmol/g, 1,5 equiv.) a la amina protegida con Boc (1,0 equiv.) solvatada en CH₂Cl₂ (0,20 molar). La mezcla fue calentada a 60 °C durante 1 hora antes de ser filtrada por un cartucho vacío. La resina SCX-2 fue recogida y lavada con CH₂Cl₂ (dos veces) para eliminar las impurezas presentes antes de que se libere el producto deseado de la resina usando 2 M NH₃ en EtOH (5 mL). El eluyente fue recogido y se concentró a presión reducida para obtener la amina libre.

Procedimiento de desprotección B: TFA, CH₂Cl₂

[00169] Se agregó ácido trifluoroacético (20 equiv.) a la amina protegida con Boc (1,0 equiv.) solvatada en CH₂Cl₂ (0,17 molar). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 2 horas antes de agregarse a una solución saturada de NaHCO₃. El producto orgánico fue extraído con CH₂Cl₂ (dos veces) y las capas orgánicas fueron

combinadas, lavadas con H₂O y separadas mediante un cartucho separador de fases. La capa orgánica fue concentrada bajo presión reducida para obtener la amina libre.

Procedimiento de desprotección C: TFA, CH₂Cl₂/MeOH

[00170] Se disolvió amina protegida con tritilo (1,0 equiv.) en 1:1 CH₂Cl₂/MeOH (0,20 molar) y se agregó ácido trifluoroacético (30 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante fue entibiada a RT y se agitó a RT durante 2 horas antes de concentrar bajo vacío. El material crudo fue lavado con Et₂O al 10% en n-Pentano para obtener el producto como una sal de TFA.

[00171] La purificación de los intermedios y productos finales se llevó a cabo mediante cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía en fase normal se ejecutó usando cartuchos de SiO₂ preempaquetados eluyendo con gradientes de hexanos y acetato de etilo o DCM y MeOH salvo indicación en contrario. Para las aminas altamente polares, se usaron gradientes de DCM y 1M de NH₃ en MeOH. La HPLC preparativa en fase inversa se ejecutó usando columnas C18 con UV 214 nm y 254 nm o detección por LCMS preparativa eluyendo con gradientes de Diluyente A (agua con TFA al 0,1%) y Diluyente B (acetonitrilo con TFA al 0,1%) o con gradientes de Diluyente A (agua con TFA al 0,05%) y Diluyente B (acetonitrilo con TFA al 0,05%) o con gradientes de Diluyente A (agua con amoníaco al 0,05%) y Diluyente B (acetonitrilo con amoníaco al 0,05%).

Métodos de LC/MS Empleados en la Caracterización de los Ejemplos

[00172] La HPLC/MS analítica en fase inversa se ejecutó en un sistema Waters Acquity UPLC con un detector ZQ (Método A), o un sistema Shimadzu LCMS-8030 (Método B).

Método A: Gradiente lineal de 5% a 98% B durante 1,4 min, con 0,4 min de retención a 98% B seguido por 0,2 min de gradiente lineal de 98% a 5% B;

Visualización UV a 214 nm y 254 nm

Columna: Acquity HSS T3 1,8 µm 2,1 x 50 mm a 60 °C

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Diluyente A: 0,05% de ácido fórmico, 99,95% de agua

Diluyente B: 0,04% de ácido fórmico, 99,96% de acetonitrilo.

Método B: Gradiente lineal de 5% a 95% B durante 0,5 min, con 0,5 min de retención a 95% B seguido por 0,5 min de gradiente lineal de 95% a 5% B;

Visualización UV a 214 nm y 254 nm

Columna: Mercury MS Synergi 2,5µ C18, 20 x 4,0 mm a 40 °C

Velocidad de flujo: 2,0 mL/min

Diluyente A: 0,1% de ácido fórmico, 99,9% de agua

Diluyente B: acetonitrilo

Métodos de HPLC Preparativa Empleados en la Purificación de los Ejemplos

[00173] La HPLC preparativa de fase inversa fue ejecutada en un Sistema Agilent 1200 Series (Método A, B, C, D y E) y un Sistema WATERS Mass Directed Auto Purification (Método F-I).

Método A: Gradiente Lineal de 50% a 60% B durante 2,0 min, seguido por un gradiente lineal de 60% a 80% B

5 durante 3,0 min;

Visualización UV a 210 nm

Columna: KINETEX EVO 5 μ C18 (21,2mmX150 mm)

Velocidad de flujo: 18,0 mL/min

Diluyente A: Agua

10 Diluyente B: Acetonitrilo

Método B: Gradiente Lineal de 30% a 35% B durante 2,0 min, seguido por un gradiente lineal de 35% a 60% B durante 8,0 min;

Visualización UV a 210 nm

15 Columna: ZORBAX 5 μ C18 (21,2mmX150 mm)

Velocidad de flujo: 20,0 mL/min

Diluyente A: Agua

Diluyente B: Acetonitrilo

Método C: Gradiente Lineal de 30% a 35% B durante 2,0 min, seguido por un gradiente lineal de 35% a 60% B durante 8,0 min;

20

Visualización UV a 210 nm

Columna: X BRIDGE 5 μ C18 (21,2mmX150 mm)

Velocidad de flujo: 20,0 mL/min

Diluyente A: Agua

25 Diluyente B: Acetonitrilo

Método D: Gradiente Lineal de 20% a 30% B durante 2,0 min, seguido por un gradiente lineal de 30% a 70% B durante 7,0 min;

Visualización UV a 210 nm

30 Columna: WATERS XBRIDGE C18, (21,2 mm x 150mm)

Velocidad de flujo: 20,0 mL/min

Diluyente A: Agua

Diluyente B: Acetonitrilo

Método E: Gradiente Lineal de 20% a 30% B durante 2,0 min, seguido por un gradiente lineal de 30% a 80% B durante 6,0 min;

Visualización UV a 210 nm

5 Columna: kinetex 5 μ C18 (21,2mmX150 mm)

Velocidad de flujo: 20,0 mL/min

Diluyente A: Agua

Diluyente B: Acetonitrilo

10 Método F: 1,0 min de retención a 40% B, seguido por un gradiente lineal de 40% a 70% B durante 6,0 min, seguido por un gradiente lineal de 70% a 100% B durante 0,1 min, con 0,8 min de retención a 100% B seguido por 0,1 min de gradiente lineal de 100% a 5% B;

Visualización UV a 254 nm

Columna: WATERS Xselect CSH Prep C18 OBD, 5 μ m, 30 x 100 mm

15 Velocidad de flujo: 50,0 mL/min

Diluyente A: 5% de ácido fórmico, 95% de agua

Diluyente B: acetonitrilo

20 Método G: 1,0 min de retención a 40% B, seguido por un gradiente lineal de 40% a 70% B durante 6,0 min, seguido por un gradiente lineal de 70% a 100% B durante 0,1 min, con 0,8 min de retención a 100% B seguido por 0,1 min de gradiente lineal de 100% a 5% B;

Visualización UV a 254 nm

Columna: WATERS Sunfire Prep C18 OBD, 5 μ m, 19 x 100 mm

Velocidad de flujo: 20,0 mL/min

25 Diluyente A: 0,1% de ácido fórmico, 99,9% de agua

Diluyente B: acetonitrilo

30 Método H: 1,0 min de retención a 30% B, seguido por un gradiente lineal de 30% a 55% B durante 6,0 min, seguido por un gradiente lineal de 55% a 100% B durante 0,1 min, con 0,8 min de retención a 100% B seguido por 0,1 min de gradiente lineal de 100% a 5% B;

Visualización UV a 254 nm

Columna: WATERS XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m, 19 x 100 mm

Velocidad de flujo: 20,0 mL/min

Diluyente A: 0,1% de ácido fórmico, 99,9% de agua

Diluyente B: acetonitrilo

Método I: 1,0 min de retención a 60% B, seguido por un gradiente lineal de 60% a 85% B durante 6,0 min, seguido por un gradiente lineal de 85% a 100% B durante 0,1 min, con 0,8 min de retención a 100% B seguido por 0,1 min de gradiente lineal de 100% a 5% B;

Visualización UV a 254 nm

Columna: WATERS Sunfire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 100 mm

Velocidad de flujo: 20,0 mL/min

Diluyente A: 0,1% de ácido fórmico, 99,9% de agua

Diluyente B: acetonitrilo

NMR Empleada en la Caracterización de los Ejemplos

[00174] Los espectros de ^1H NMR fueron obtenidos con espectrómetros por transformada de Bruker Fourier que operan a las siguientes frecuencias: ^1H NMR: 400 MHz (Bruker). ^{13}C NMR: 100 MHz (Bruker). Los datos de los espectros se reportan en el formato: desplazamiento químico (multiplicidad, número de hidrógenos). Los desplazamientos químicos se especifican en ppm campo abajo de un patrón interno de tetrametilsilano (δ unidades, tetrametilsilano = 0 ppm) y/o referenciados a picos de disolventes, en donde los espectros de ^1H NMR aparecen a 2,49 ppm para $\text{CD}_2\text{HSOCD}_3$, 3,30 ppm para CD_2HOD , 1,94 para CD_3CN , y 7,24 ppm para CDCl_3 , y en donde los espectros ^{13}C NMR aparecen a 39,7 ppm para CD_3SOCD_3 , 49,0 ppm para CD_3OD , y 77,0 ppm para CDCl_3 . Todos los espectros ^{13}C NMR fueron desacoplados de protones.

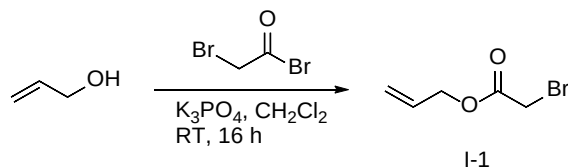
V. EJEMPLOS

[00175] Los siguientes ejemplos han sido preparados, aislados y caracterizados usando los métodos descriptos en la presente. Los siguientes ejemplos ilustran el alcance parcial de la divulgación y no pretenden limitar el invento.

[00176] Salvo indicación en contrario, los materiales de partida en general se obtienen de diversos proveedores comerciales no excluyentes tales como TCI Fine Chemicals (Japón), Shanghai Chemhere Co., Ltd. (Shanghai, China), Aurora Fine Chemicals LLC (San Diego, CA), FCH Group (Ucrania), Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, Wis.), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, N.H.), Acros Organics (Fairlawn, N.J.), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Inglaterra), Tyger Scientific (Princeton, N.J.), AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres, Inglaterra), Chembridge Corporation (USA), Matrix Scientific (USA), Conier Chem & Pharm Co., Ltd (China), Enamine Ltd (Ucrania), Combi-Blocks, Inc. (San Diego, USA), Oakwood Products, Inc. (USA), Apollo Scientific Ltd. (Reino Unido), Allichem LLC. (USA) y Ukrorgsyntez Ltd (Letonia).

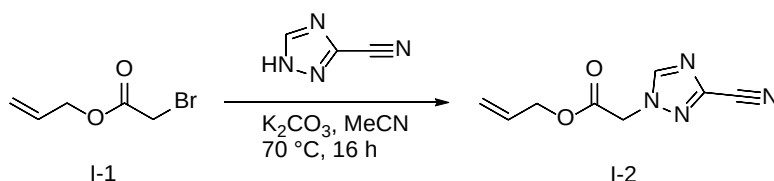
Síntesis de Intermedios:

Intermedio I-1: Síntesis de alil 2-bromoacetato



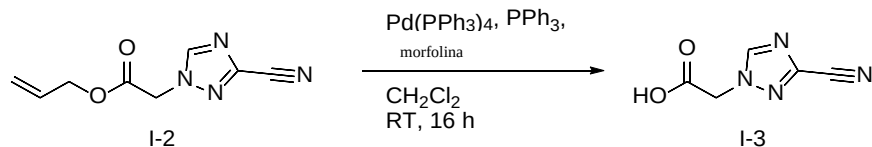
[00177] A una solución agitada de alcohol alílico (26,8 g, 461 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL) se agregó K₃PO₄ (245 g, 1154 mmol, 2,5 equiv.) y bromuro de 2-bromoacetilo (139 g, 689 mmol, 1,5 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó entibiar a RT y se agitó a RT durante 16 horas antes de ser filtrada por un lecho de celite. El filtrado fue concentrado bajo vacío para obtener I-1 (75,0 g, 91% de rendimiento) como un aceite incoloro. El material crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. R_f = 0,80 (30% EtOAc/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,98-5,85 (m, 1H), 5,40-5,26 (m, 2H), 4,68-4,65 (m, 2H), 3,86 (s, 2H).

Intermedio I-2: Síntesis de alil 2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetato



[00178] A una solución agitada de 1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (25,0 g, 266 mmol) en MeCN (300 mL) se agregó K₂CO₃ (73,5 g, 532 mmol, 2,0 equiv.) e I-1 (52,4 g, 293 mmol, 1,1 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante fue calentada a 70 °C durante 16 horas antes de filtrarse por un lecho de celite. El filtrado fue concentrado bajo vacío para obtener un material crudo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice para obtener I-2 (25,0 g, 49% de rendimiento) como un sólido blanco. R_f = 0,50 (30% EtOAc/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 5,97-5,83 (m, 1H), 5,39-5,30 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,73-4,69 (m, 2H).

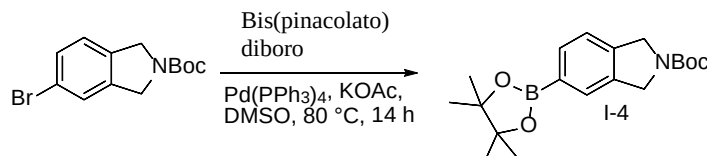
Intermedio I-3: Síntesis de ácido 2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético



[00179] A una solución de I-2 (25,0 g, 130 mmol) en CH₂Cl₂ (550 mL) se agregó morfina (11,4 mL, 130 mmol, 1,0 equiv.), PPh₃ (17,0 g, 65,0 mmol, 0,5 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (15,0 g, 13 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla resultante fue agitada a RT durante 16 horas antes de concentrar bajo vacío. El residuo fue tomado en acetona (200 mL) y filtrado por un lecho de celite para eliminar la sal de trifenilfosfonio. El filtrado fue concentrado bajo vacío para obtener un producto parcialmente purificado que luego fue disuelto en H₂O (500 mL) y extraído con

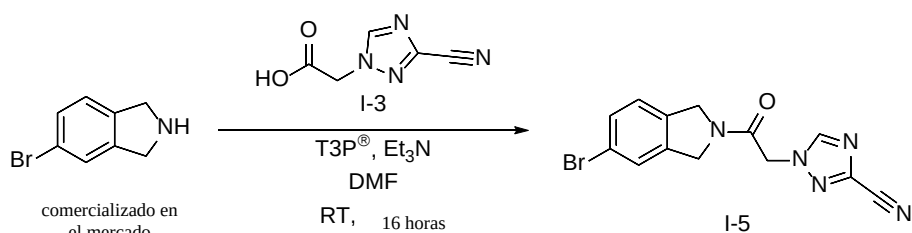
EtOAc (2 x 500 mL). La capa acuosa fue acidificada a pH ~6 con ácido cítrico sólido y extraída con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo vacío para obtener I-3 (15,0 g, 76% de rendimiento) con vestigios de sal de TPP como un residuo marrón. R_f = 0,23 (10% MeOH/CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 5,0 (s, 2H); LC-MS *m/z* 151 [M-H]⁻ (Método B).

Intermedio I-4: Síntesis de terc-butil 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolina-2-carboxilato (I-4)



[00180] A un tubo sellado conteniendo terc-butil 5-bromoisoinolindina-2-carboxilato (20 g, 67,09 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (200 mL) se agregó KOAc (26,34 g, 286,36 mmol, 4,0 equiv.), bispinacolatodiboro (34,07 g, 134,18 mmol, 2,0 equiv.) y se desgasificó con argón durante 10 min. Se agregó Pd(PPh₃)₄ (7,75 g, 6,70 mmol, 10 mol%), el tubo fue sellado y la mezcla de reacción fue calentada a 80 °C durante 10 horas antes de ser diluida con H₂O y extraída con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O, luego con solución salina, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo vacío para obtener un material crudo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 5% en hexanos para proporcionar el producto deseado I-4 22,0 g (95,03%) como un sólido blanco. R_f = 0,6 (10 % EtOAc en Hexano). ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,30 – 7,20 (m, 1H), 4,77 – 4,57 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,34 (s, 12H); HPLC: 95,62 %, tiempo de retención = 6,38 min (Método D).

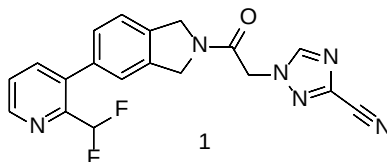
Intermedio I-5: Síntesis de 1-(2-(5-bromoisoinolindin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



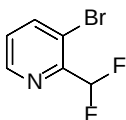
[00181] A una solución de amina (2,46 g, 12,4 mmol) en DMF (25 mL) se agregó ácido I-3 (1,89 g, 12,4 mmol, 1,0 equiv), T3P® (9,61 mL, solución al 50% en DMF, 1,3 equiv.) y Et₃N (3,46 mL, 24,8 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla resultante fue agitada a RT durante 16 horas antes de agregar una solución de LiCl al 10%. La mezcla fue extraída con EtOAc (5 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas bajo vacío. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (20%MeOH/CH₂Cl₂) para obtener I-5 (2,37 g, 55% de rendimiento) como un sólido gris. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,1

Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,2, 4,2$ Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,94 (d, $J = 15,9$ Hz, 2H), 4,68 (d, $J = 17,9$ Hz, 2H); LC-MS m/z 332, 334 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 0,90 min (Método A).

Ejemplo 1: 1-(2-(5-(2-(difluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

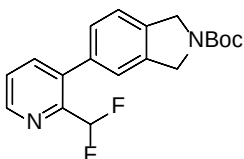


5 Preparación de 3-bromo-2-(difluorometil)piridina



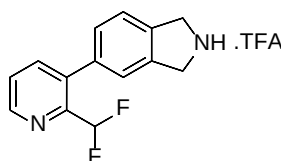
[00182] A una solución de 3-bromopicolinaldehído (0,50 g, 2,68 mmol) en diclorometano (10mL) se agregó trifluoruro de dietil aminoazufre (DAST, 0,86 g, 5,37 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 3 horas a 0°C. Luego se apagó con solución de bicarbonato de sodio saturada con mucho cuidado a 0°C y se extrajo con diclorometano (10 mL X 3). La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando EtOAc al 0-30 % en n-Hexano para obtener el compuesto del título como un líquido incoloro (0,25 g, 44,84 %) $R_f = 0,9$ (30% EtOAc en n-Hexano); $R_f = 0,90$ (30% EtOAc en n-Hexano); ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8,65 (dd, $J = 4,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,1, 4,6$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 53,9$ Hz, 1H).

15 Preparación de terc-butil 5-(2-(difluorometil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



[00183] El bloque de construcción fue preparado a partir del intermedio 1-4 usando un procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y 3-bromo-2-(difluorometil)piridina. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando EtOAc al 0-30 % en n-hexanos para obtener el compuesto del título como un líquido incoloro, 0,1 g (59,80 %, rendimiento) ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8,83 – 8,69 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,58 – 7,30 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,78 – 6,34 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 1,60 (s, 9H); HPLC: 85,68 %, tiempo de retención = 7,55 min (Método E).

Preparación de sal de ácido 5-(2-(difluorometil)piridin-3-il)isoindolinatrifluoroacético

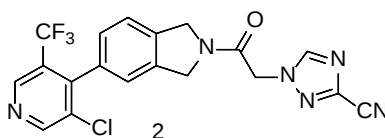


[00184] La amina fue preparada a partir del bloque de construcción previo (0,1 g) usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo fue usado como tal en el siguiente paso (0,1 g). LC-MS m/z 247,00 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 0,87min (Método A).

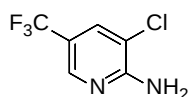
- 5 Preparación de 1-(2-(5-(2-(difluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (1)

[00185] El compuesto 1 fue preparado a partir del intermedio 1-3 usando el procedimiento de acoplamiento con amida ácida A. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 0-80 % EtOAc en n-hexanos, y purificado adicionalmente por recristalización en acetato de etilo para obtener el compuesto del título como un sólido de color canela 0,04 g (36,26 %, rendimiento). ^1H NMR (600 MHz, Cloroformo- d) δ 8,75 (s, 1H), 8,47 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,53 – 7,33 (m, 4H), 6,60 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,04 (s, 2 H), 4,93 (s, 2H); LC-MS m/z 381,00 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 1,42 min (Método A); HPLC: 97,37 %, tiempo de retención = 6,16 min (Método E).

- 15 Ejemplo 2: 1-(2-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

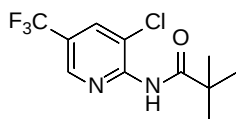


Preparación de 3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



- 20 **[00186]** Una solución de 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina (1,0 g, 4,65 mmol) en NH_3 acuoso (0,5 mL) se agitó a 100 °C durante 12 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y purificada por cromatografía combi-flash en columna usando 70% EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título 0,8 g (90,0%), R_f = 0,1 (70% EtOAc en n-Hexano); ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H); LC-MS m/z 196,9 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 0,98 min (Método D);
- 25 HPLC: 95,32 %, tiempo de retención = 6,53 min (Método E).

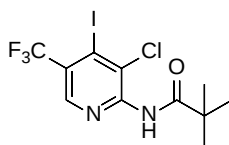
Preparación de N-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)pivalamida



[00187] A una solución agitada de precursor (400 mg, 2,04 mmol) en DCM (10 mL) se agregó piridina (480 mg, 6,12 mmol), a lo que siguió la adición por goteo de cloruro de pivaloilo (730 mg, 6,12 mmol) a 0°C y se agitó a 40°C durante 48 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con EtOAc (10 mL X 2). La

5 capa orgánica combinada fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada para obtener el producto crudo. El producto fue purificado por cromatografía combi-flash en columna usando 35% EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título 0,1 g (17,45%), R_f = 0,5 (30% EtOAc en n-Hexano); LC-MS *m/z* 281,10 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,49 min (Método A); HPLC: 97,85 %, tiempo de retención = 3,94 min (Método D).

10 Preparación de N-(3-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-il)pivalamida

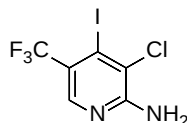


[00188] A una solución agitada de precursor (800 mg, 2,85 mmol) en THF seco (5 mL) se agregaron 2M de LDA en Hexanos (5,7 mL, 11,40 mmol) a -78°C, manteniéndose durante 2h a la misma temperatura. A la masa de reacción anterior, se agregó yodo (2,89 g, 11,40 mmol) en THF seco (5 mL) por goteo y se agitó a -78°C

15 durante 30 min. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada a -78°C y extraída con EtOAc (20 mL X 2). La capa orgánica combinada fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada para obtener el producto crudo. El producto fue purificado por cromatografía combi-flash en columna usando 3% EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título 0,840 g (72,48%), R_f = 0,6 (05% EtOAc en n-Hexano); ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 1,36 (s, 9H); LC-MS *m/z* 406,8

20 [M+H]⁺, tiempo de retención = 2,48 min (Método G).

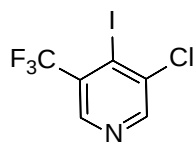
Preparación de 3-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



[00189] Una solución agitada de precursor (300 mg, 0,73 mmol) en H₂SO₄ acuoso al 20% (10 mL) fue agitada a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción fue apagada con amoníaco acuoso y extraída con EtOAc

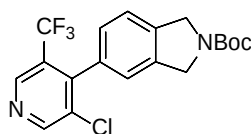
25 (10 mL X 2). La capa orgánica combinada fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada para obtener el producto crudo de 0,25 g, R_f = 0,3 (EtOAc al 10% en n-Hexano); ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,10 (s, 1H), 5,40 (s, 2H); LC-MS *m/z* 322,9 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,48 min (Método D); HPLC: 94,41 %, tiempo de retención = 6,93 min (Método E).

Preparación de 3-cloro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina



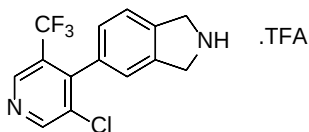
[00190] A una solución agitada de precursor (430 mg, 1,33 mmol) en THF (4 mL) se agregó nitrito de t-butilo (0,4 mL) y se agitó a 65°C durante 10 min. La mezcla de reacción fue concentrada para obtener el producto crudo. El producto fue purificado por cromatografía combi-flash en columna usando 3% EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título 0,20 g (48,78%), $R_f = 0,4$ (EtOAc al 10% en n-Hexano); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,70 (s, 1H), 8,57 (s, 1H); LC-MS m/z 307,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 2,20 min (Método G); HPLC: 80,73 %, tiempo de retención = 4,43 min (Método D).

Preparación de terc-butil 5-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)isoindolina-2-carboxilato



[00191] El compuesto del título fue preparado a partir del intermedio l-4 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y el precursor (200 mg, 0,65 mmol). El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 0-15 % EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título (100 mg, 38,61%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,87 (s, 2H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,18 – 6,94 (m, 2H), 4,87 – 4,60 (m, 4H), 1,52 (d, $J = 1,5$ Hz, 9H); LC-MS m/z 398,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 2,44 min (Método I); HPLC: 91,34 %, tiempo de retención = 7,74 min (Método F).

Preparación de 5-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)isoindolina



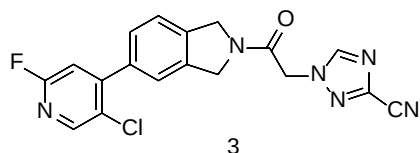
[00192] El compuesto del título fue preparado a partir del precursor (100 mg, 0,25 mmol) usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo fue llevado al siguiente paso como tal (150 mg). HPLC: 93,06 %, tiempo de retención = 5,23 min (Método E).

Preparación de 1-(2-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (2)

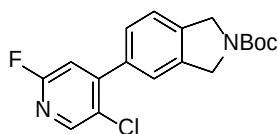
[00193] El Ejemplo 2 fue preparado a partir del intermedio l-3 usando el procedimiento de acoplamiento con amida ácida A y el precursor (150 mg, 0,502 mmol). El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 1 % MeOH en DCM para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (50 mg,

23,04%). ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,89 (s, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 2H), 5,17 y 5,16 (s, 2H), 5,05 y 5,04 (s, 2H), 4,95 y 4,93 (s, 2H) (NMR muestra duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS *m/z* 433,0 [M+H]⁺, tiempo de retención = 2,03 min (Método I); HPLC: 95,76 %, tiempo de retención = 7,25 min (Método B).

5 Ejemplo 3: 1-(2-(5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

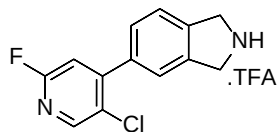


Preparación de terc-butil 5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)isoindolina-2-carboxilato



10 [00194] El bloque de construcción del título fue preparado a partir del intermedio l-4 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki G y 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (100 mg, 0,388 mmol). El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando EtOAc al 0-30 % en n-hexanos para obtener el compuesto del título (80 mg, 59,26 %). ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,29 (s, 1H), 7,44 – 7,30 (m, 3H), 6,94 (t, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 1,53 (s, 9H).

Preparación de sal de ácido 5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)isoindolina trifluoro acético

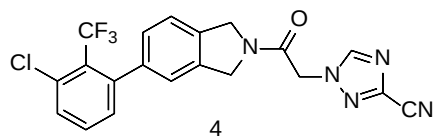


15 [00195] El compuesto del título fue preparado a partir del precursor (80 mg, 0,22 mmol) usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo fue llevado al siguiente paso como tal (80 mg). LC-MS *m/z* 248,95 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,26 min (Método A); HPLC: 97,63 %, tiempo de retención = 5,46 min (Método E).

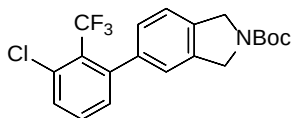
20 Preparación de 1-(2-(5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (3)

[00196] El compuesto 3 fue preparado a partir del intermedio l-3 usando el procedimiento de acoplamiento con amida ácida A y el precursor (50 mg, 0,20 mmol). El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 3 % MeOH en DCM para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (16 mg, 20,77 %). ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,94 (s, 2H); LC-MS *m/z* 380,85 [M-H]⁺, tiempo de retención = 1,49 min (Método A); HPLC: 95,12 %, tiempo de retención = 7,18 min (Método B).

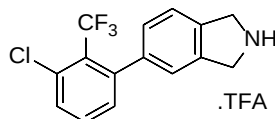
Ejemplo 4: 1-(2-(5-(3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



Preparación de terc-butyl 5-(3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolina-2-carboxilato



- 5 **[00197]** El compuesto del título fue preparado a partir de 1-bromo-3-cloro-2-(trifluorometil)benceno usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y el éster de boronato I-4. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-30% EtOAc en n-hexanos proporcionó el producto (120 mg, 52,4% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 – 7,19 (m, 2H), 7,20 – 7,05 (m, 2H), 4,74 - 4,62 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).
- 10 Preparación de 5-(3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolina

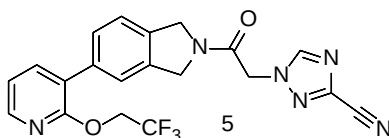


[00198] El compuesto del título fue preparado usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo (100 mg) fue llevado al siguiente paso sin purificación. LC-MS m/z 297,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,35 min (Método A).

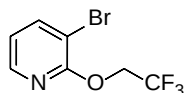
- 15 Preparación de 1-(2-(5-(3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (4)

- [00199]** El ejemplo 4 fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de ácido-amina A y el intermedio ácido I-3. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 30-100% EtOAc en n-hexanos proporcionó 4 (13 mg, 12,0% de rendimiento) como un sólido gris. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,89 y 8,88 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,02 y 4,98 (s, 2H), 4,76 – 4,73 (s, 2H); (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS m/z 431,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,57 min (Método A); HPLC: 97,10 %, tiempo de retención = 4,95 min (Método C).

Ejemplo 5: 1-(2-oxo-2-(5-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

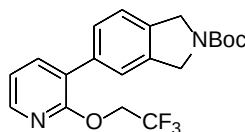


Preparación de 3-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina



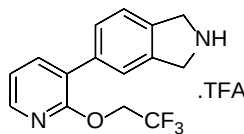
[00200] A una suspensión enfriada de NaH (74 mg, 1,56 mmol) en DMF (3 mL) se agregó trifluoroetanol (156 mg, 1,56 mmol) por goteo a 0 °C y la solución resultante fue agitada a rt durante 1 h. A esto se agregó una solución de 3-bromo-2-cloropiridina (150 mg, 0,78 mmol) en DMF (1 mL) por goteo y la mezcla de reacción fue agitada a 55 °C durante 48 h. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (25 mL) y lavada con agua, la fase orgánica fue extraída con EtOAc (20 mL X 2). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas en vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-30% EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título 110 mg (50,0%), R_f = 0,55 (30% EtOAc en n-Hexano). ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,08 (dd, *J* = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 4,81 (q, *J* = 8,4 Hz, 2H).

Preparación de terc-butil 5-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



[00201] El compuesto del título fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y el éster de boronato I-4. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-50% EtOAc en n-hexanos proporcionó el producto (90 mg, 58,82% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,13 (dt, *J* = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (ddd, *J* = 7,3, 4,2, 1,9 Hz, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 2H), 7,36 – 7,26 (m, 1H), 7,08 (ddd, *J* = 7,4, 4,9, 1,5 Hz, 1H), 4,82 (qd, *J* = 8,6, 3,1 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 1,53 (s, 9H).

Preparación de 5-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)isoindolina



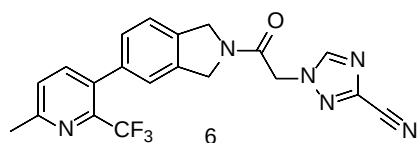
[00202] El compuesto del título fue preparado a partir del precursor usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo (90 mg) fue llevado al siguiente paso sin purificación. LC-MS *m/z* 295 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,30 min (Método A).

Preparación de 1-(2-oxo-2-(5-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (5)

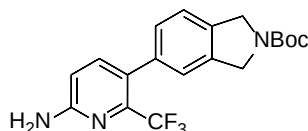
[00203] El compuesto 5 fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de ácido-amina A y el intermedio ácido I-3. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 20-100% EtOAc en n-hexanos proporcionó 5 (50 mg, 38,16% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz,

Cloroformo-d): δ 8,46 (s, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,39 (m, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,88 - 4,77 (m, 2H); LC-MS m/z 429,0 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 1,53 min (Método A); HPLC: 98,35 %, tiempo de retención = 7,07 min (Método E).

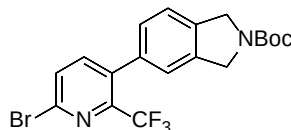
- 5 Ejemplo 6: 1-(2-(5-(6-metil-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



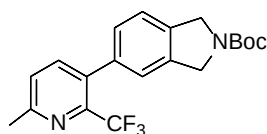
Preparación de terc-butyl 5-(6-amino-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



- 10 **[00204]** El compuesto del título fue preparado a partir de 5-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-amina usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y el éster de boronato I-4. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-50% EtOAc en n-hexanos proporcionó el producto (500 mg, 45,4% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 1H), 7,22 – 7,08 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).
- 15 Preparación de terc-butyl 5-(6-bromo-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



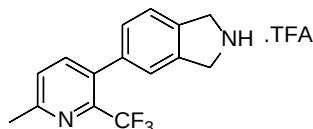
- [00205]** A una solución enfriada del precursor (500 mg, 1,31 mmol) en THF seco (10 mL) se agregó CuBr_2 (441 mg, 1,97 mmol) a 0 °C a lo que siguió la adición por goteo de nitrito de t-butilo (0,2 mL, 1,58 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó agua a la reacción (20 mL) y fue extraída con EtOAc (50 mL X 2), la capa orgánica combinada fue lavada con solución salina, secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 0-30% EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título 300 mg (51,4%), R_f = 0,4 (20% EtOAc en n-Hexano); ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 7,24 – 7,12 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).
- 20
- 25 Preparación de terc-butyl 5-(6-metil-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



[00206] A un tubo sellado conteniendo precursor (300 mg, 0,67 mmol) en DME (30 mL) se agregó K_2CO_3 (234 mg, 1,69 mmol), ácido metil borónico (65 mg, 1,08 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (10 mol%). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 12 horas antes de ser diluida con H_2O y extraída con EtOAc (dos veces).

5 Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O , luego con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas bajo vacío para obtener un material crudo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice usando 10-15% EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título como un líquido amarillo pálido 0,18 g (70,21 %, rendimiento) ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 14,9 Hz, 4H),
10 2,65 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,51 (s, 9H). LC-MS m/z 379,9 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 1,88 min (Método AB).
); HPLC: 97,37 %, tiempo de retención = 7,66 min (Método F).

Preparación de sal de ácido 5-(6-metil-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina trifluoroacético

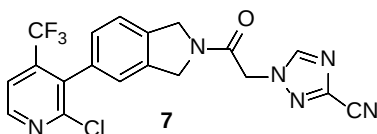


[00207] El compuesto del título fue preparado a partir del precursor (0,18 g) usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo fue usado como tal en el siguiente paso (0,18 g). LC-MS m/z 279,00 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 1,28 min (Método A).

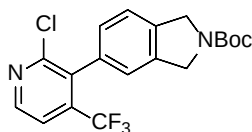
Preparación de 1-(2-(5-(6-metil-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (6)

[00208] El ejemplo 6 fue preparado a partir del intermedio 1-3 usando el procedimiento de acoplamiento con amida ácida A. La purificación por HPLC en fase inversa (Método B) proporcionó 6 (40 mg, 20,30 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 8,89 y 8,88 (s, 1H), 7,79 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,2 Hz y 3,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,02 y 5,01 (s, 2 H), 4,76 y 4,74 (s, 2H), 2,60 (s, 3H). (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS m/z 413,00 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 1,50 min (Método A); HPLC: 99,02
25 %, tiempo de retención = 5,87 min (Método F).

Ejemplo 7: 1-(2-(5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

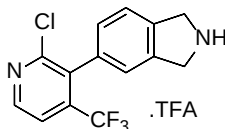


Preparación de terc-butil 5-(2-cloro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



[00209] El compuesto del título fue preparado a partir de 3-bromo-2-cloro-4-(trifluorometil)piridina usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y el éster de boronato I-4. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-20% EtOAc en n-hexanos proporcionó el producto (120 mg, 51,9% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 1H), 7,21 – 7,05 (m, 2H), 4,84 – 4,67 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

Preparación de 5-(2-cloro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina

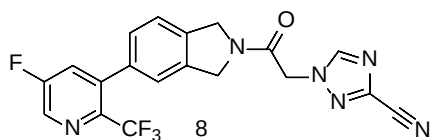


[00210] El compuesto del título fue preparado usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo (100 mg) fue llevado al siguiente paso sin purificación. LC-MS *m/z* 298,90 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,28 min (Método A).

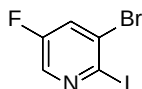
Preparación de 1-(2-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (7)

[00211] El ejemplo 7 fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de ácido-amina A y el intermedio ácido I-3. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 20-100% EtOAc en n-hexanos proporcionó 7 (40 mg, 28,1% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,90 y 8,88 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,95 – 7,90 (m, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,2 Hz y 3,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,04 y 5,02 (s, 2H), 4,78 y 4,73 (s, 2H) (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS *m/z* 433,2 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,48 min (Método E); HPLC: 97,85 %, tiempo de retención = 5,82 min (Método F).

Ejemplo 8: 1-(2-(3-(2,4-diclorofenil)-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

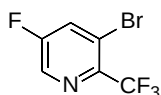


Preparación de 3-bromo-5-fluoro-2-yodopiridina



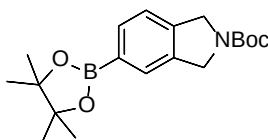
[00212] 2,3-dibromo-5-fluoropiridina (12,5 g, 49,042 mmol) y yoduro de sodio (21,90 g, 147,128 mmol) en acetronitrilo (125 mL) se agitaron en un tubo sellado y se agregó cloro trimetilsilano (5,32g, 49,042 mmol) por goteo bajo una atmósfera de argón y la mezcla de reacción fue agitada a 75°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada con amoníaco acuoso (10 ml), extraída con éter dietílico (500 mL X 2) dos veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (100 mL), solución salina (100 mL), secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía combi-flash usando una columna de 40 g 2-3% EtOAc en n-Hexano para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro 7,5 g (50,66 %). Rf = 0,4 (100 % n-Hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H).

Preparación de 3-bromo-5-fluoro-2-(trifluorometil) piridina



[00213] 3-bromo-5-fluoro-2-yodopiridina (5 g, 16,56 mmol), yoduro de cobre (22,08 g, 115,94 mmol) y DMF seco (100 mL) se agitaron en un tubo sellado y se agregó metil 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil) acetato (22,27g, 115,94 mmol) por goteo bajo una atmósfera de argón y la mezcla de reacción fue agitada a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue extraído con metil t-butil éter (500 mL X 2) dos veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (100 mL), solución salina (100 mL), secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía combi-flash usando una columna de 40 g 100% n-Hexano para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro 4 g (99 %). Rf = 0,4 (100 % n-Hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H).

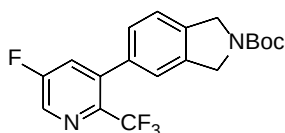
Preparación de terc-butil 5-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il) isoindolina-2-carboxilato



[00214] Se disolvió terc-butil-5-bromisoindolina-2-carboxilato (20,0 g, 67,09 mmol) en dioxano (200 mL) y la solución fue purgada con gas argón durante 10 min. Se agregaron bispinacolato diborano (34,07 g, 134,18

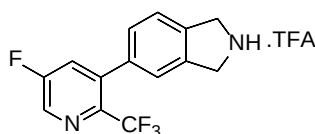
mmol), KOAc (26,34 g, 268,36 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (7,75 g, 6,70 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua, extraída con EtOAc (1 Ltr. X 2) dos veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (500 mL), solución salina (300 mL), secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía combi-flash usando una columna de 40 g EtOAc al 10% en n-Hexano para obtener el compuesto del título como un sólido blanco 23,0 g (99,30 %). R_f = 0,50 (EtOAc al 10% en n-Hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,72-7,65 (m, 2H), 7,31-7,20 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 4H), 1,40 (s, 9 H), 1,37 (s, 12H).

Preparación de terc-butil 5-(5-fluoro-2-(trifluorometil) piridin-3-il) isoindolina-2-carboxilato



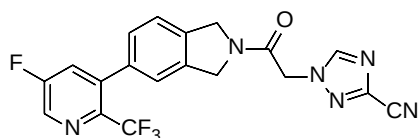
- 10 **[00215]** Se disolvió terc-butyl 5-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il) isoindolina-2-carboxilato (5,6 g, 16,39 mmol) en Dioxano:H₂O (8:2) (100 mL), se purgó con gas argón durante 10 min., se agregaron K₃PO₄ (8,67 g, 40,98 mmol), 3-bromo-5-fluoro-2-(trifluorometil)piridina (4,0 g, 16,39 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (1,34 g, 1,63 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua, extraída con EtOAc (500 mL X 2) dos veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (300 mL), solución salina (300 mL), secadas sobre sulfato de sodio y concentradas en vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía combi-flash usando una columna de 40 g 25% EtOAc en n-Hexano para obtener el compuesto del título como un semisólido amarronado 3,0 g (47,86%). R_f = 0,50 (20% EtOAc en n-Hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,50-7,32 (m, 2H), 7,32-7,15 (m, 2H), 4,75(s, 2H), 4,71(s,2H), 1,52(s,9H). LC-MS: [M-Boc]+1 =282,8.

- 20 Preparación de sal de ácido 5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina trifluoroacético



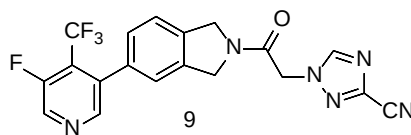
- [00216]** Se disolvió terc-butyl 5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato (3 g, 382,36 mmol) en DCM (15 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (15 mL) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 1h y concentrada bajo vacío. El compuesto crudo fue purificado con éter dietílico al 10% en lavados en n-pentano para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino 3,0 g (Crudo). R_f = 0,10 (MeOH al 10% en DCM); LC-MS: [M-TFA]+1=282,9, HPLC: 96,87 %, RT: 5,676 min.

Preparación de 1-(2-(5-(5-fluoro-2-(trifluorometil) piridin-3-il) isoindolin-2-il)-2-oxoetil) -1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

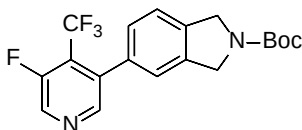


[00217] A una solución agitada de derivado de isoindolina desprotegido (3,0 g, 7,57 mmol) y ácido 2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético (7,34 g, 48,34 mmol) en DCM (45 mL) se agregaron DIPEA (4,89 g, 37,85 mmol), anhídrido propil fosfónico (T3P) (solución de EtOAc al 50%) (6,26 mL, 9,84 mmol) a 0°C y se agitó a RT durante 3 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua, extraída con DCM (500 mL X 2) dos veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (200 mL), solución salina (150 mL), secadas sobre sulfato de sodio y concentradas en vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía combi-flash usando una columna de 40 g 70% EtOAc en n-Hexano para obtener el compuesto del título como un sólido blanco 2,5 g (79,31 %). Rf = 0,4 (100 % EtOAc en hexano); ¹H NMR (600 MHz, DMSO): 8,89 (dd, J= 6,0 Hz y 1,8 Hz, 1H), 8,84-8,82 (m, 1H), 7,99 (t, J= 8,6 Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,04 y 5,02 (s, 2H), 4,77 y 4,75 (s, 2H); LC-MS: 416,7 (M+H), HPLC: 99,43 %, RT: 7,173 min.

Ejemplo 9: 1-(2-(5-(5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

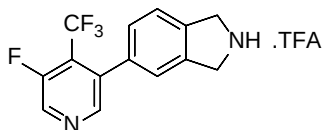


Preparación de terc-butil 5-(5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



[00218] El compuesto del título fue preparado a partir del intermedio 1-4 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y 3-bromo-5-fluoro-4-(trifluorometil) piridina. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 10-15 % EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título como una masa pegajosa incolora 0,04 g (51,28 %, rendimiento) ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,65 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,42 – 7,11 (m, 3H), 4,76 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 1,53 (s, 9H); LC-MS *m/z* 381,90 [M-H]⁺, tiempo de retención = 1,68 min (Método A).

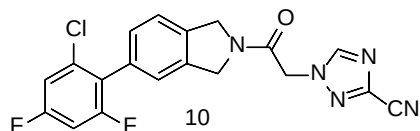
Preparación de sal de ácido 5-(5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina trifluoroacético



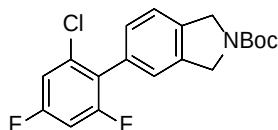
[00219] El compuesto del título fue preparado usando el procedimiento con TFA A. El compuesto crudo fue purificado por trituración en pentano para obtener el compuesto del título masa pegajosa marrón claro 0,04 g. Preparación de 1-(2-(5-(5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (9)

- 5 **[00220]** El compuesto 9 fue preparado a partir del intermedio I-3 usando el procedimiento de acoplamiento con amida ácida. La purificación por HPLC en fase inversa (Método C) proporcionó 9 (10 mg, 23,81% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,68 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,46 – 7,26 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,93 (s, 2H); LC-MS *m/z* 416,95 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,49 min (Método A); HPLC: 97,81 %, tiempo de retención = 5,76 min (Método F).

- 10 Ejemplo 10: 1-(2-(5-(2-cloro-4,6-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

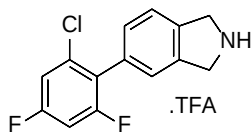


Preparación de terc-butyl 5-(2-cloro-4,6-difluorofenil)isoindolina-2-carboxilato



- 15 **[00221]** El compuesto del título fue preparado a partir de 2-bromo-1-cloro-3,5-difluorobenceno usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y el éster de boronato I-4. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-20% EtOAc en n-hexanos proporcionó el producto (100 mg, 47,84% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,40 – 7,31 (m, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 7,08 (dt, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,86 (td, *J* = 8,8, 8,7, 2,6 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

- 20 Preparación de 5-(2-cloro-4,6-difluorofenil)isoindolina

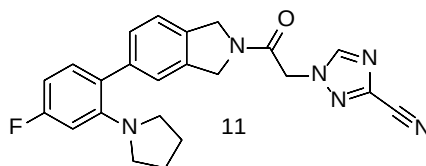


[00222] El compuesto del título fue preparado usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo (100 mg) fue llevado al siguiente paso sin purificación. LC-MS *m/z* 265,90 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,31 min (Método A).

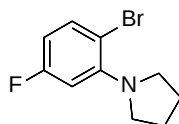
- 25 Preparación de 1-(2-(5-(2-cloro-4,6-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (10)

[00223] El compuesto 10 fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de ácido-amina A y el ácido I-3. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 20-90% EtOAc en n-hexanos proporcionó 10 (11 mg, 10% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,90 y 8,89 (s, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 3H), 7,39 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,02 y 5,01 (s, 2H), 4,76 y 4,74 (s, 2H); (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS *m/z* 399,80 [M+H]⁺, tiempo de retención = 2,30 min (Método H); HPLC: 98,51 %, tiempo de retención = 6,38 min (Método F).

Ejemplo 11: 1-(2-(5-(4-fluoro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

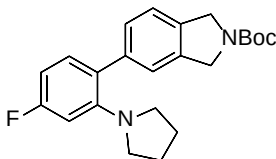


10 Preparación de 1-(2-bromo-5-fluorofenil)pirrolidina



[00224] A una solución de 2-bromo-5-fluoroanilina (0,5 g, 2,63 mmol) en tolueno (5,0 mL) se agregó diisopropil etil amina (0,85 g, 6,57 mmol) por goteo a temperatura ambiente, luego se agregó 1,4-dibromo butano (0,85 g, 3,94 mmol) por goteo a temperatura ambiente y se agitó a 115 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y fue extraída con acetato de etilo (20 mL X 2). La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 0-5 % EtOAc en n-Hexano para obtener el compuesto del título como un líquido incoloro (0,1 g, 15,57 %) *R_f* = 0,8 (10 % EtOAc en n-Hexano); ¹H NMR (600 MHz, Cloroformo-d) δ 7,43 – 7,37 (m, 1H), 6,57 (dd, *J* = 11,8, 2,9 Hz, 1H), 6,46 – 6,40 (m, 1H), 3,41 – 3,35 (m, 4H), 1,98 – 1,90 (m, 4H).

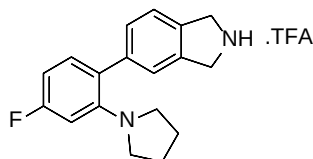
20 Preparación de terc-butil 5-(4-fluoro-2-(pirrolidin-1-il) fenil)isoindolina-2-carboxilato



[00225] El compuesto del título fue preparado a partir del intermedio I-4 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki K y 1-(2-bromo-5-fluorofenil)pirrolidina. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 10 % EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título como un líquido incoloro 0,06 g (38,35 %, rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,30 – 7,14 (m, 3H), 7,03 (ddd, *J* = 8,3, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 6,57 – 6,45 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 2,90 – 2,81 (m, 4H), 1,78 – 1,70

(m, 4H), 1,51 (s, 9H); LC-MS m/z 383,4 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 2,14 min (Método B); HPLC: 85,72 %, tiempo de retención = 9,39 min (Método F).

Preparación de sal de ácido 5-(4-fluoro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)isoindolina trifluoroacético

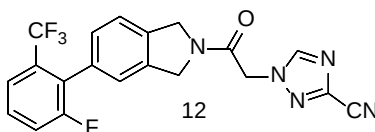


- 5 **[00226]** El compuesto del título fue preparado a partir del precursor (0,23 g) usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo fue usado como tal en el siguiente paso (0,25 g). LC-MS m/z 283,3 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 0,38 min (Método B); HPLC: 85,79 %, tiempo de retención = 6,03 min (Método O).

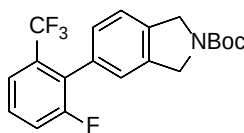
Preparación de 1-(2-(5-(4-fluoro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (11)

- 10 **[00227]** El compuesto 11 fue preparado a partir del intermedio 1-3 usando el procedimiento de acoplamiento con amida ácida A. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 11 (30 mg, 11,43 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,46 (s, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 3H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,60 – 6,50 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 2,92 – 2,85 (m, 4H), 1,80-1,73 (m, 4H); LC-MS m/z 417,3 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 1,79 min (Método B); HPLC: 99,72 %, tiempo de retención = 5,26 min (Método C).

Ejemplo 12: 1-(2-(5-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



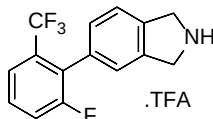
- 20 Preparación de terc-butil 5-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)isoindolina-2-carboxilato



[00228] El compuesto del título fue preparado a partir de 2-bromo-1-fluoro-3-(trifluorometil)benceno usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y el éster de boronato I-4. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-20% EtOAc en n-hexanos proporcionó el producto (130 mg, 55,1% de

rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo- d) δ 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 4,84 – 4,61 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

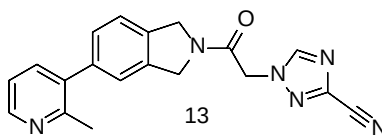
Preparación de 5-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)isoindolina



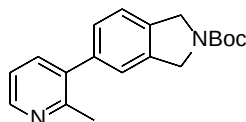
5 **[00229]** El compuesto del título fue preparado a partir del precursor usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo (130 mg) fue llevado al siguiente paso sin purificación. Preparación de 1-(2-(5-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (12)

10 **[00230]** El compuesto 12 fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de ácido-amina A y el ácido I-3. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 20-90% EtOAc en n-hexanos proporcionó 12 (30 mg, 21,1% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,90 y 8,89 (s, 1H), 7,78 – 7,65 (m, 3H), 7,50 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,52 y 5,51 (s, 2H), 5,03 y 5,01 (s, 2H), 4,78 y 4,73 (s, 2H); (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS m/z 415,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,53 min (Método A);
15 HPLC: 98,45 %, tiempo de retención = 4,49 min (Método C).

Ejemplo 13: 1-(2-(5-(2-metilpiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

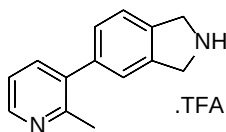


Preparación de terc-butyl 5-(2-metilpiridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



20 **[00231]** El compuesto del título fue preparado a partir de 3-bromo-2-metilpiridina usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y el éster de boronato I-4. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-50% EtOAc en n-hexanos proporcionó el producto (120 mg, 66,67% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8,50 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 7,7, 1,5, 1,5 Hz, 1H), 7,39 – 7,07 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,53 (s, 9H); LC-MS m/z 311,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención =
25 1,33 min (Método A).

Preparación de 5-(2-metilpiridin-3-il)isoindolina

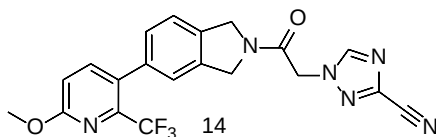


[00232] El compuesto del título fue preparado usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo (90 mg) fue llevado al siguiente paso sin purificación. LC-MS m/z 211,0 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 0,10 min (Método A).

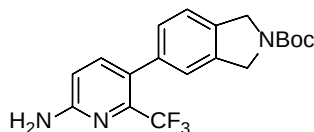
5 Preparación de 1-(2-(5-(2-metilpiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (13)

[00233] El compuesto 13 fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de ácido-amina Ay el ácido intermedio I-3. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 20-100% EtOAc en n-hexanos proporcionó 13 (30 mg, 18,4% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-d): δ 8,55 - 8,52 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,5 y 1,2 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,35 - 7,19 (m, 3H), 5,18 y 5,17 (s, 2H), 5,02 (s, 2 H), 4,92 (s, 2H), 2,50 (s, 3H); LC-MS m/z 345,0 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 1,24 min (Método A); HPLC: 97,06 %, tiempo de retención = 5,24 min (Método B).

Ejemplo 14: 1-(2-(5-(6-metoxi-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

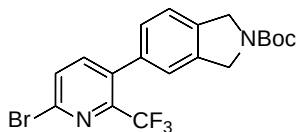


15 Preparación de terc-butil 5-(6-amino-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



[00234] El compuesto del título fue preparado a partir de 5-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-amina usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y el éster de boronato I-4. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-50% EtOAc en n-hexanos proporcionó el producto (500 mg, 45,4% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,20 (m, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

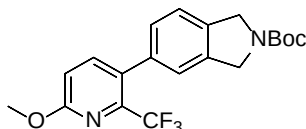
Preparación de terc-butil 5-(6-bromo-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



[00235] A una solución enfriada del precursor (500 mg, 1,31 mmol) en THF seco (10 mL) se agregó $CuBr_2$ (441 mg, 1,97 mmol) a 0 °C a lo que siguió la adición por goteo de nitrito de t-butilo (0,2 mL, 1,58 mmol) y se

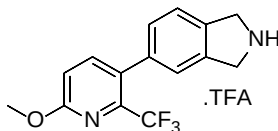
agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó agua a la reacción (20 mL) y fue extraída con EtOAc (50 mL X 2), la capa orgánica combinada fue lavada con solución salina, secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 0-30% EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título 300 mg (51,4%), Rf = 0,4 (20% EtOAc en n-Hexano); ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 1H), 7,35 □ 7,26 (m, 1H), 7,24 – 7,12 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

Preparación de terc-butyl 5-(6-metoxi-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



[00236] A la solución del precursor (300 mg, 0,67 mmol) en Metanol (2 mL) se agregó una solución de NaOMe al 25% (5 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 10 h a rt. Se agregó a la reacción una solución helada (10 mL) lentamente y fue extraída con EtOAc (20 mL X 2), las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas en vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 0-30% EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título 150 mg (57,6%), Rf = 0,55 (30% EtOAc en n-Hexano). ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23 – 7,12 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,87 – 4,58 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

Preparación de 5-(6-metoxi-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina

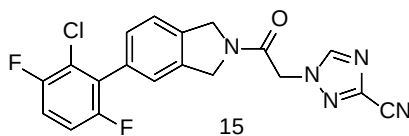


[00237] El compuesto del título fue preparado usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo (150 mg) fue llevado al siguiente paso sin purificación. LC-MS *m/z* 295,0 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,30 min (Método A).

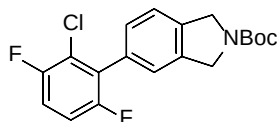
Preparación de 1-(2-(5-(6-metoxi-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (14)

[00238] El compuesto 14 fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de ácido-amina A y el intermedio ácido I-3. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 20-100% EtOAc en n-hexanos proporcionó 14 (43 mg, 26,3% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d): δ 8,46 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,40 – 7,23 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 8,0 Hz y 3,2 Hz, 1H), 5,17 y 5,16 (s, 2H), 5,01 y 5,00 (s, 2H), 4,91 y 4,90 (s, 2H), 4,03 y 4,02 (s, 3H) (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS *m/z* 428,95 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,55 min (Método A). HPLC: 99,33 %, tiempo de retención = 4,20 min (Método D).

Ejemplo 15: 1-(2-(5-(2-cloro-3,6-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

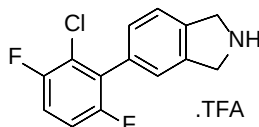


Preparación de terc-butyl 5-(2-cloro-3,6-difluorofenil)isoindolina-2-carboxilato



- 5 **[00239]** El compuesto del título fue preparado a partir de 2-bromo-3-cloro-1,4-difluorobenceno usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y el éster de boronato I-4. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-20% EtOAc en n-hexanos proporcionó 2 (120 mg, 49,8% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,25 – 7,01 (m, 4H), 4,87 – 4,57 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

Preparación de 5-(2-cloro-3,6-difluorofenil)isoindolina



10

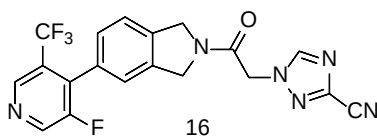
- [00240]** El compuesto del título fue preparado mediante el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo (100 mg) fue llevado al siguiente paso sin purificación. LC-MS *m/z* 265,90 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,30 min (Método A)

Preparación de 1-(2-(5-(2-cloro-3,6-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (15)

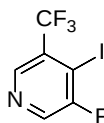
- 15 **[00241]** El compuesto 15 fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de ácido-amina A y el intermedio ácido I-3. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 30-100% EtOAc en n-hexanos proporcionó 15 (30 mg, 27,5% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,90 y 8,89 (s, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,53 y 5,52 (s, 2H), 5,03 y 5,02 (s, 2H), 4,77 y 4,75 (s, 2H); (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS *m/z* 399,90 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,52 min (Método A); HPLC: 95,03 %, tiempo de retención = 11,76 min (Método A).

20

Ejemplo 16: 1-(2-(5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

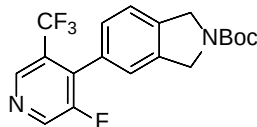


Preparación de 3-fluoro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina



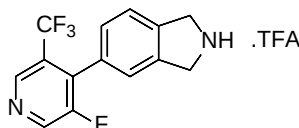
[00242] A una solución enfriada de 3-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (0,3 g, 1,81 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agregó LDA (2M en THF, 1,1 mL, 2,18 mmol) por goteo durante 5 min y la solución resultante fue agitada durante 1 h a -78°C. Luego se agregó yodo (0,46 g, 1,81 mmol) en THF anhidro (2 mL) por goteo durante 5 min a -78°C y se agitó durante una hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción luego fue apagada con solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL). El crudo fue extraído con EtOAc (10 mL X 2) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con Na₂S₂O₃ (2M, 10 mL), secadas sobre sulfato de sodio, evaporadas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,1g, 18,90 %), R_f = 0,3 (100% n-Hexano); ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,56 (s, 1H), 8,48 (s, 1H); HPLC: 99,35 %, tiempo de retención = 7,08 min (Método E).

Preparación de 3-fluoro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina



[00243] El compuesto del título fue preparado a partir del intermedio l-4 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y 3-fluoro-4-yodo-5-(trifluorometil)piridina. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 5-15 % EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino 0,095 g (86,3 %, rendimiento) ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,82 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,75 – 7,63 (m, 1H), 7,42-7,29 (m, 1H), 7,23 – 7,12 (m, 1H), 4,91 – 4,49 (m, 4H), 1,55 (s, 9H).

Preparación de sal de ácido 5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)isoindolina trifluoroacético



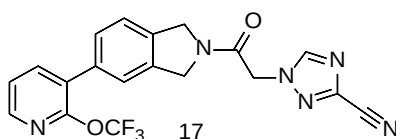
[00244] El compuesto del título fue preparado a partir del precursor (0,09 g) usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo fue usado como tal en el siguiente paso (0,09 g). LC-MS *m/z* 283,00 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,25 min (Método A).

Preparación de 1-(2-(5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (16)

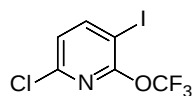
[00245] El compuesto 16 fue preparado a partir del intermedio l-3 usando el procedimiento de acoplamiento con amida ácida A. La purificación por HPLC en fase inversa (Método D) proporcionó 16 (11 mg, 11,22 % de

rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 9,04 y 9,03 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,90 – 8,88 (m, 1H), 7,55 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,46 y 7,44 (s, 1H), 7,38 – 7,36 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,04 y 5,02 (s, 2 H), 4,78 y 4,75 (s, 2H) (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS m/z 416,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,47 min (Método A); HPLC: 99,06 %, tiempo de retención = 3,72 min (Método D).

Ejemplo 17: 1-(2-oxo-2-(5-(2-(trifluorometoxi)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

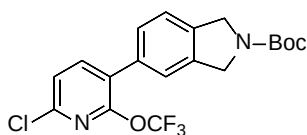


Preparación de 6-cloro-3-yodo-2-(trifluorometoxi)piridina

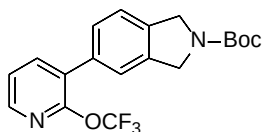


- 10 **[00246]** A una solución enfriada de 2-cloro-6-(trifluorometoxi)piridina (0,3 g, 1,51 mmol) en THF anhidro (2 mL) se agregó LDA (2M en THF, 0,9 mL, 1,82 mmol) por goteo durante 5 min y la solución resultante fue agitada durante 2 h a -78°C . Luego se agregó yodo (0,5 g, 1,97 mmol) en THF anhidro (1 mL) por goteo durante 5 min a -78°C y se agitó durante una hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción luego fue apagada con solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL). El crudo fue extraído con EtOAc (10 mL X 2) y las fases orgánicas
- 15 combinadas fueron lavadas con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2M, 10 mL), secadas sobre sulfato de sodio, evaporadas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido incoloro (0,30g, 61,07 %), R_f = 0,6 (05% EtOAc en n-Hexano); ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

Preparación de terc-butil 5-(6-cloro-2-(trifluorometoxi)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



- 20 **[00247]** El compuesto del título fue preparado a partir del intermedio 1-4 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 0-20 % EtOAc en n-hexanos para obtener el producto como una masa pegajosa amarilla 0,19 g (53,60 %, rendimiento) ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo- d) δ 7,74 (dd, J = 7,9, 2,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 4H), 4,74 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,52 (s, 9H); HPLC: 76,57 %, tiempo de retención = 8,24 min (Método F).
- 25 Preparación de terc-butil 5-(6-cloro-2-(trifluorometoxi)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



[00248] A una solución agitada de precursor (0,1g, 0,241 mmol) en metanol (3 mL), se agregaron Pd/C al 10% (0,03 g) y formato de amonio (0,061 g, 0,964 mmol) a rt. Luego la mezcla de reacción fue agitada a 60°C durante 5 horas. Finalizada la reacción (monitoreada por TLC), la mezcla de reacción fue enfriada a rt, filtrada por un lecho de celite. El lecho de celite fue lavado con metanol (20 mL), y se evaporó el disolvente en vacío a sequedad. El compuesto crudo fue purificado por TLC prep para obtener el compuesto del título como una masa pegajosa incolora 0,07 g (76,92 %, rendimiento) ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,30 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 7,87 – 7,70 (m, 1H), 7,46 – 7,24 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,53 (s, 9H).

Preparación de sal de ácido 5-(2-(trifluorometoxi)piridin-3-il)isoindolina trifluoroacético

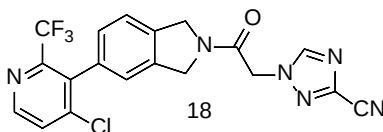


[00249] El compuesto del título fue preparado a partir del precursor (0,07 g) usando el procedimiento con TFA A. El compuesto crudo fue purificado por trituración en pentano para obtener el compuesto del título masa pegajosa marrón claro 0,07 g. LC-MS m/z 280,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 0,14 min (Método B).

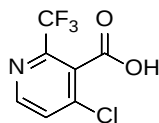
Preparación de 1-(2-oxo-2-(5-(2-(trifluorometoxi)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo(17)

[00250] El compuesto 17 fue preparado a partir del intermedio 1-3 usando el procedimiento de acoplamiento con amida ácida A. La purificación por HPLC en fase inversa (Método E) proporcionó 7 (35 mg, 47,94 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,46 (s, 1H), 8,36 – 8,32 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0 Hz y 2,0 Hz, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 3H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,03 y 5,02 (s, 2H), 4,92 (s, 2H) (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS m/z 415,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,51 min (Método A); HPLC: 99,46 %, tiempo de retención = 5,97 min (Método F).

Ejemplo 18: 1-(2-(5-(4-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

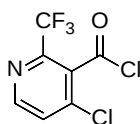


Preparación de ácido 4-cloro-2-(trifluorometil) nicotínico



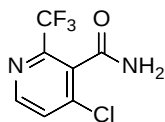
[00251] A una solución enfriada de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (4,43 g, 31,39 mmol) en THF anhidro (50 mL) se agregó n-BuLi (2,5M en hexano, 16,74 mL, 41,86 mmol) por goteo durante 5 min a -78°C y la solución resultante fue agitada durante 30 minutos a -78°C. Luego se agregó por goteo ácido 2-(trifluorometil)nicotínico (2,0 g, 10,46 mmol) en THF anhidro (20 mL) durante 5 min a -78°C y la solución resultante fue agitada durante 20 minutos a -78°C, seguidos por -50°C durante 1 hora. Luego se agregó hexacloroetano (7,43 g, 31,39 mmol) en THF anhidro (30 mL) por goteo durante 5 min a -78°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar a rt y se agitó durante 1 h a rt. La mezcla de reacción luego fue apagada con agua, el THF fue eliminado a presión reducida, la capa acuosa resultante se lavó con 50% éter dietílico en pentano (50 mL) y se ajustó el pH a 4-5 usando 1,0 M de solución de HCl y fue extraída con EtOAc (100 mL X 3), las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, evaporadas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido de color canela (1,50g, 63,57 %), $R_f = 0,1$ (5 % metanol en diclorometano) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H); LC-MS m/z 225,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 0,32 min (Método A).

Preparación de 4-cloro-2-(trifluorometil)nicotinoil cloruro (paso-1)



[00252] Una mezcla de ácido 4-cloro-2-(trifluorometil) nicotínico (1,5 g, 6,65 mmol) en cloruro de tionilo (10,0 mL) fue agitada a 100°C durante 5 h. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío para obtener el compuesto del título (1,60 g, Crudo) $R_f = 0,9$ (5 % metanol en diclorometano).

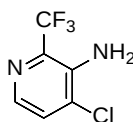
Preparación de 4-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamida



[00253] A una solución de 4-cloro-2-(trifluorometil)nicotinoil cloruro (1,6 g, 6,55 mmol) en tolueno (5,0 mL) se agregó amoníaco acuoso (80 mL) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con etil acetato (50 mL X 2). La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 80-100 % EtOAc en n-Hexano para obtener el compuesto del título como un sólido de color canela (1,10 g, 74,82 %) $R_f = 0,4$ (50% EtOAc en n-Hexano); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,24 (bs, 2H), 8,00 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H); LC-MS m/z 224,95

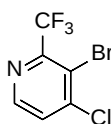
$[M+H]^+$, tiempo de retención = 0,63 min (Método A); HPLC: 96,15 %, tiempo de retención = 4,85 min (Método E).

Preparación de 4-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-amina



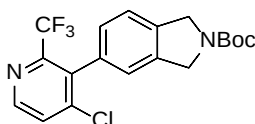
- 5 **[00254]** A una solución de 4-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamida (1,0 g, 4,5 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y agua (10 mL) se agregó Bis (Trifluoro acetoxi yodo benceno) (2,10 g, 4,89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción fue diluida con solución de bicarbonato de sodio saturada y extraída con etil acetato (100 mL X 3). La capa orgánica combinada fue lavada con solución salina, secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío. El compuesto crudo fue
- 10 purificado por cromatografía en columna usando 80-100 % EtOAc en n-Hexano para obtener el compuesto del título como un sólido de color canela (0,55 g, 62,85 %) R_f = 0,8 (30% EtOAc en n-Hexano); ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,97 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H). LC-MS m/z 237,95 $[M+H+ACN]^+$, tiempo de retención = 1,42 min (Método A); HPLC: 99,60 %, tiempo de retención = 5,07 min (Método F).

- 15 Preparación de 3-bromo-4-cloro-2-(trifluorometil)piridina



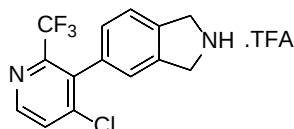
- [00255]** A una solución de 4-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-amina (0,50 g, 2,54 mmol) en acetonitrilo (10mL) se agregó bromuro de cobre (II) (0,85 g, 3,81 mmol) progresivamente a 0°C, luego se agregó por goteo t-butil nitrito (0,52 g, 5,08 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción
- 20 fue concentrada en vacío, luego el residuo fue disuelto en acetato de etilo y luego lavado con agua, seguido por solución salina, secado sobre sulfato de sodio y concentrado en vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 0-10 % EtOAc en n-Hexano para obtener el compuesto del título como un líquido amarillo pálido, 0,45g (67,71 %). R_f = 0,90 (30% EtOAc en n-Hexano); ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,1 Hz, 1H); HPLC: 95,27%, tiempo de retención = 7,46
- 25 min (Método E).

Preparación de terc-butyl 5-(4-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



[00256] El compuesto del título fue preparado a partir del intermedio l-4 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y 3-bromo-4-cloro-2-(trifluorometil)piridina. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando EtOAc al 0-30 % en n-hexanos para obtener el compuesto del título como un líquido incoloro 0,3 g (49,22 %, rendimiento) ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,62 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 15,0, 7,9 Hz, 1H), 7,20 – 7,01 (m, 2H), 4,86 – 4,67 (m, 4H), 1,53 (s, 9H); HPLC: 97,59 %, tiempo de retención = 7,56 min (Método F).

Preparación de sal de ácido 5-(4-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina trifluoroacético

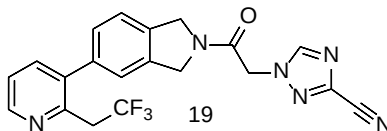


El compuesto del título fue preparado a partir del precursor (0,3 g) usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo fue usado como tal en el siguiente paso (0,3 g). LC-MS *m/z* 298,95 [*M*+*H*]⁺, tiempo de retención = 1,27 min (Método A).

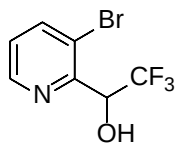
Preparación de 1-(2-(5-(4-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (18)

[00257] El compuesto 18 fue preparado a partir del intermedio l-3 usando el procedimiento de acoplamiento con amida ácida A. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 0-80 % EtOAc en n-hexanos, se purificó adicionalmente disolviendo en cloroformo y agregando pentano hasta precipitar para obtener el compuesto del título como un sólido blanco 0,095 g (29,20 %, rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,64 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,05 y 5,04 (s, 2 H), 4,95 y 4,93 (s, 2H) (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS *m/z* 432,90 [*M*+*H*]⁺, tiempo de retención = 1,49 min (Método A); HPLC: 99,62 %, tiempo de retención = 5,79 min (Método F).

Ejemplo 19: 1-(2-oxo-2-(5-(2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

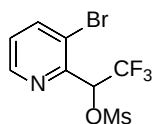


Preparación de 1-(3-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol



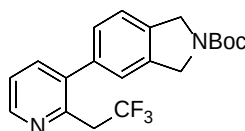
[00258] A una solución de 3-bromopicolinaldehído (1 g, 5,43 mmol) en THF (15 mL) se agregó fluoruro de cesio (1,23 g, 8,15 mmol) a 0 °C a lo que siguió la adición por goteo de TMSCF₃ (1,08 g, 6,52 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con EtOAc (100 mL X 2). La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 0-20% EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título 0,5 g (36,2%), R_f = 0,35 (EtOAc al 10% en n-Hexano). ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,60 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 5,46 (dq, *J* = 9,7, 5,9 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H).

Preparación de 1-(3-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroetil metanosulfonato



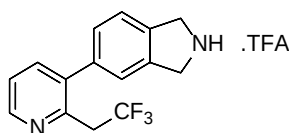
[00259] A una solución de precursor (300 mg, 1,18 mmol) en DCM (10 mL) se agregó DIPEA (238 mg, 2,36 mmol) en porciones a 0 °C seguida por la adición de metanosulfonilcloruro (201 mg, 1,77 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con DCM (25 mL X 2). La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada a presión reducida para obtener el compuesto del título (350 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. R_f = 0,3 (20% EtOAc en n-Hexano); ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,71 (dd, *J* = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 6,55 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H); LC-MS *m/z* 335,90 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,47 min (Método A).

Preparación de terc-butil 5-(2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



[00260] El compuesto del título fue preparado a partir del precursor usando el método de acoplamiento de Suzuki J y el éster de boronato I-4. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-20% EtOAc en n-hexanos proporcionó el producto (80 mg, 28,1% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,66 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,2, 5,5 Hz, 2H), 7,22 – 7,09 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,58 (q, *J* = 10,2 Hz, 2H), 1,56 (s, 9H).

Preparación de 5-(2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il)isoindolina

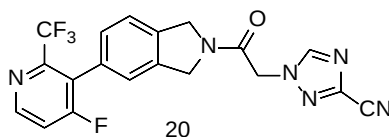


[00261] El compuesto del título fue preparado usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo (80 mg) fue llevado al siguiente paso sin purificación. LC-MS m/z 279,10 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 1,23 min (Método A).

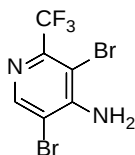
Preparación de 1-(2-oxo-2-(5-(2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (19)

[00262] El compuesto 19 fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de ácido-amina A y el intermedio ácido I-3. La purificación mediante TLC Preparativa dio como resultado 19 (18 mg, 22,5% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d): δ 8,69 (bs, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 2H), 5,18 y 5,17 (s, 2H), 5,04 y 5,03 (s, 2H), 4,94 y 4,92 (s, 2H), 3,60 (q, J = 10,4 Hz, 2H) (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS m/z 412,7 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 1,21 min (Método D); HPLC: 95,08 %, tiempo de retención = 3,58 min (Método D).

Ejemplo 20: 1-(2-(5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

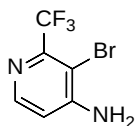


Preparación de 3,5-dibromo-2-(trifluorometil)piridin-4-amina



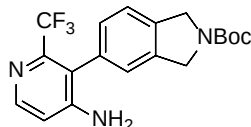
[00263] A una solución agitada de 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (1,5 g, 9,25 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se agregó NBS (4,94 g, 27,75 mmol) y se agitó a RT durante 30 h. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad, se agitó con CCl_4 , fue filtrada y el filtrado fue concentrado para obtener el crudo. El producto fue purificado por combi flash usando 10% -20% EtOAc en Hexano para obtener el compuesto del título (2,5 g, 84,45%), R_f = 0,6 (50% EtOAc en n-Hexano); ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8,37 (s, 1H), 5,44 (s, 2H); LC-MS m/z 320,70 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 1,51 min (Método A); HPLC: 94,58 %, tiempo de retención = 6,04 min (Método E).

Preparación de 3-bromo-2-(trifluorometil)piridin-4-amina



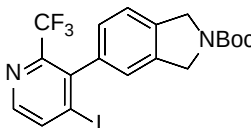
[00264] A una solución agitada de precursor (2,5 g, 7,81 mmol) en EtOH (40 mL) se agregó Pd/C al 10% (50% en húmedo) (0,25 g, 10% p/p) y se agitó a RT durante 3 h. La mezcla de reacción fue filtrada por celite y el filtrado fue concentrado. El producto fue recrystalizado a partir de EtOH y secado para obtener el compuesto del título (1,5 g, 79,78%), R_f = 0,3 (50% EtOAc en n-Hexano); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H); LC-MS *m/z* 240,85 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,42 min (Método A); HPLC: 76,03 %, tiempo de retención = 6,13 min (Método E).

Preparación de terc-butil 5-(4-amino-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



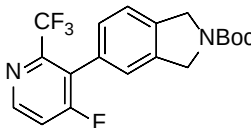
[00265] El compuesto del título fue preparado a partir del intermedio l-4 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y el precursor (500 mg, 2,07 mmol). El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 30-50 % EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título (320 mg, 40,66 %), ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 14,7, 7,7 Hz, 1H), 7,20 – 7,07 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,83 – 4,66 (m, 4H), 1,52 (s, 9H); LC-MS *m/z* 380,00 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,49 min (Método A); HPLC: 96,33 %, tiempo de retención = 3,75 min (Método D).

Preparación de terc-butil 5-(4-yodo-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



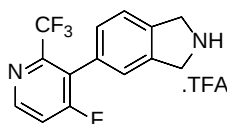
[00266] A una solución agitada de yodo (535 mg, 2,11 mmol) e isoamil nitrito (394 mg, 3,36 mmol) en ACN (3 mL) se agregó precursor de amina (320 mg, 0,84 mmol) en ACN (1 mL) a 0°C y se agitó a RT durante 1 h. La mezcla de reacción fue apagada con una solución de tiosulfato de sodio saturada y extraída con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica combinada fue lavada con agua, solución salina y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica fue concentrada para obtener el producto crudo. El producto fue purificado por cromatografía combi-flash en columna usando 20% EtOAc en n-hexanos, el producto resultante fue agitado y filtrado para obtener el compuesto del título 0,120 g (29,05%), R_f = 0,6 (20% EtOAc en n-Hexano); ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,28 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 14,5, 7,7 Hz, 1H), 7,14 – 6,96 (m, 2H), 4,86 – 4,65 (m, 4H), 1,52 (s, 9H); HPLC: 95,28%, tiempo de retención = 6,49 min (Método C).

Preparación de terc-butil 5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



[00267] A una solución agitada de yodo-precursor (120 mg, 0,42 mmol) en DMSO (4 mL) se agregó fluoruro de cesio (651 mg, 4,28 mmol) y se agitó a 100°C durante 10 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada y extraída con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica combinada fue lavada con agua, solución salina y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica fue concentrada para obtener el producto crudo. El producto fue purificado por cromatografía combi-flash en columna usando 20% EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título 0,050 g (64,10%), R_f = 0,5 (20% EtOAc en n-Hexano); ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,70 (dd, *J* = 7,3, 5,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,29 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 2H), 4,92 – 4,60 (m, 4H), 1,52 (s, 9H); HPLC: 91,25 %, tiempo de retención = 7,23 min (Método F).

Preparación de ácido 5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina trifluoroacético

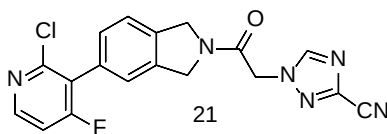


[00268] El compuesto del título fue preparado a partir del precursor (50 mg, 0,13 mmol) usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo fue llevado al siguiente paso como tal (40 mg). LC-MS *m/z* 283,00 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,26 min (Método A).

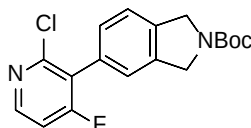
Preparación de 1-(2-(5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (20)

[00269] El compuesto 20 fue preparado a partir del intermedio 1-3 usando el procedimiento de acoplamiento con amida ácida A y el precursor de amina (40 mg, 0,20 mmol). El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 70-90 % EtOAc en Hexano para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (19 mg, 45,23 %). ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,76 – 8,71 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 3H), 5,17 y 5,16 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,94 y 4,93 (s, 2H). LC-MS *m/z* 414,85 [M-H]⁺, tiempo de retención = 1,47 min (Método A); HPLC: 98,01 %, tiempo de retención = 5,54 min (Método F).

Ejemplo 21: 1-(2-(5-(2-cloro-4-fluoropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

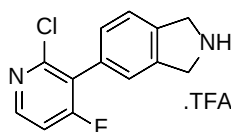


Preparación de terc-butil 5-(2-cloro-4-fluoropiridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



[00270] El compuesto del título fue preparado a partir de 2-cloro-4-fluoro-3-yodopiridina usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y el éster de boronato I-4. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-30% EtOAc en n-hexanos proporcionó el producto (120 mg, 59,1% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,38 (dd, *J* = 7,8, 5,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

Preparación de 5-(2-cloro-4-fluoropiridin-3-il)isoindolina

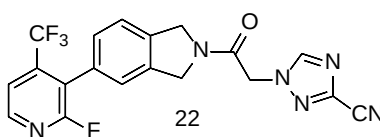


[00271] La amina del título fue preparada usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo (100 mg) fue llevado al siguiente paso sin purificación. LC-MS *m/z* 248,90 [*M*+*H*]⁺, tiempo de retención = 1,21 min (Método A).

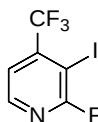
Preparación de 1-(2-(5-(2-cloro-4-fluoropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (21)

[00272] El compuesto 21 fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de ácido-amina A y el intermedio ácido I-3. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 30-100% EtOAc en n-hexanos proporcionó 21 (12 mg, 10,9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,90 y 8,89 (s, 1H), 8,50 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,77 y 4,75 (s, 2H); (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS *m/z* 382,90 [*M*+*H*]⁺, tiempo de retención = 1,45 min (Método A); HPLC: 98,73 %, tiempo de retención = 5,25 min (Método F).

Ejemplo 22: 1-(2-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



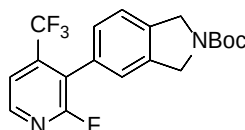
Preparación de 2-fluoro-3-yodo-4-(trifluorometil)piridina



[00273] A una solución enfriada de 2-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (200 mg, 1,21 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agregó LDA (2M en THF, 0,9 mL, 1,81 mmol) por goteo durante 5 min y la solución resultante fue agitada durante 2 h a -78°C. Luego se agregó yodo (0,5 g, 1,81 mmol) en THF anhidro (2 mL) por goteo durante

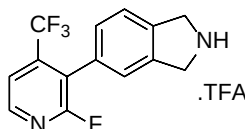
5 min a -78°C, haciendo que el color de la solución cambiase a rojo-marrón. Luego de 30 minutos la mezcla se deja entibiar y se agita durante 1 h a rt. La mezcla de reacción fue enfriada nuevamente a 0 °C y luego apagada con solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL). El crudo fue extraído con EtOAc (10 mL X 2) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con Na₂S₂O₃ (2M, 10 mL), secadas sobre sulfato de sodio, evaporadas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (250 mg, 71,0%), R_f = 0,5 (EtOAc al 10% en n-Hexano); ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,31 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H).

Preparación de terc-butil 5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



- 10 **[00274]** El compuesto del título fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y el éster de boronato I-4. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-20% EtOAc en n-hexanos proporcionó el producto (130 mg, 66% de rendimiento). LC-MS *m/z* 283,2 [M+H-Boc]⁺, tiempo de retención = 1,85 min (Método D).

Preparación de 5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina

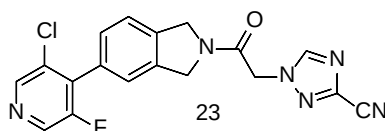


- 15 **[00275]** La amina del título fue preparada usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo (130 mg) fue llevado al siguiente paso sin purificación, LC-MS *m/z* 282,90 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,27 min (Método A).

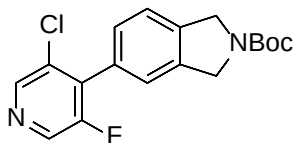
Preparación de 1-(2-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (22)

- 20 **[00276]** El compuesto 22 fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de ácido-amina A y el intermedio ácido I-3. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 20-100% EtOAc en n-hexanos proporcionó 22 (40 mg, 28,1% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ 8,90 y 8,89 (s, 1H), 8,58 (bs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,46 y 7,44 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,04 y 5,02 (s, 2H), 4,74 y 4,78 (s, 2 H) (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS *m/z* 416,90 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,49 min (Método A); HPLC: 99,61 %, tiempo de retención = 4,02 min (Método C).

Ejemplo 23: 1-(2-(5-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

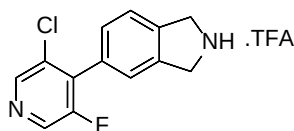


Preparación de terc-butil 5-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)isoindolina-2-carboxilato



5 [00277] El compuesto del título fue preparado a partir del intermedio 1-4 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y 4-bromo-3-cloro-5-fluoropiridina. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 5-10 % EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido 0,09 g (49,52 %, rendimiento) ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,55 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,46 – 7,27 (m, 3H), 4,75 (d, J = 10,5 Hz, 4H), 1,52 (s, 9H).

Preparación de sal de ácido 5-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)isoindolina trifluoroacético



10

[00278] El compuesto del título fue preparado a partir del precursor (0,09 g) usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo fue usado como tal en el siguiente paso (0,08 g). LC-MS m/z 248,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 0,24 min (Método A).

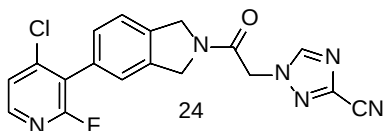
Preparación de 1-(2-(5-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

15 (23)

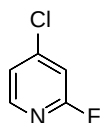
[00279] El compuesto 23 fue preparado a partir del intermedio 1-3 usando el procedimiento de acoplamiento con amida ácida A. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 40-70 % EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título como un sólido marrón 0,04 g (45,02 %, rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,90 y 8,89 (s, 1H), 8,72 y 8,71 (s, 1H), 8,70 y 8,69 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 7,8 Hz y 4,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,77 y 4,76 (s, 2H) (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS m/z 382,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,46 min (Método A); HPLC: 98,83 %, tiempo de retención = 6,95 min (Método B).

20

Ejemplo 24: 1-(2-(5-(4-cloro-2-fluoropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

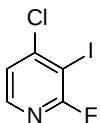


Preparación de 4-cloro-2-fluoropiridina



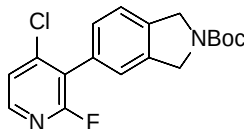
[00280] A una solución del compuesto 4-cloropiridin-2-amina (500 mg, 3,90 mmol) en HF-piridina (2,5 mL) se agregó nitrito de sodio (296 mg, 4,29 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a 10 °C durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con DCM (25 mL X 2). La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada a presión reducida para obtener el compuesto del título como un líquido marrón (350 mg, 68,46 %) $R_f = 0,7$ (100 % n-Hexano); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (dd, $J = 5,3, 0,8$ Hz, 1H), 7,59 – 7,42 (m, 2H) ; LC-MS m/z 132,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,40 min (Método A); HPLC: 90,08 %, tiempo de retención = 5,11 min (Método F).

Preparación de 4-cloro-2-fluoro-3-yodopiridina



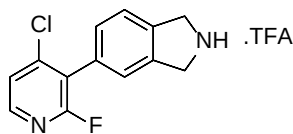
[00281] A una solución enfriada de 4-cloro-2-fluoropiridina (0,35 g, 2,67 mmol) en THF anhidro (5 mL) se agregó LDA (2M en THF, 1,46 mL, 2,93 mmol) por goteo durante 5 min y la solución resultante fue agitada durante 1 h a -78°C. Luego se agregó yodo (0,74 g, 2,93 mmol) en THF anhidro (2 mL) por goteo durante 5 min a -78°C y se agitó durante una hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción luego fue apagada con solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 mL). El crudo fue extraído con EtOAc (10 mL X 2) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2M, 10 mL), secadas sobre sulfato de sodio, evaporadas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (0,35g, 51,20 %), $R_f = 0,6$ (100% n-Hexano). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,18 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H).; HPLC: 88,85 %, tiempo de retención = 6,26 min (Método F).

Preparación de terc-butil 5-(4-cloro-2-fluoropiridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



[00282] El compuesto del título fue preparado a partir del intermedio I-4 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y 4-cloro-2-fluoro-3-yodopiridina. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 10-20 % EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido 0,095 g (93,77 %, rendimiento) ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,10 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 1,51 (s, 9H); HPLC: 89,34 %, tiempo de retención = 5,94 min (Método C).

Preparación de sal de ácido 5-(4-cloro-2-fluoropiridin-3-il)isoindolina trifluoroacético

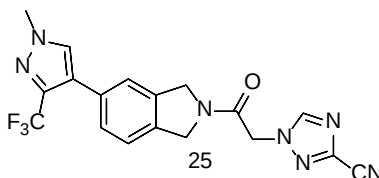


[00283] El compuesto del título fue preparado a partir del precursor (0,095 g) usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo fue usado como tal en el siguiente paso (0,095 g). LC-MS m/z 246,05 $[M-H]^+$, tiempo de retención = 1,24 min (Método A).

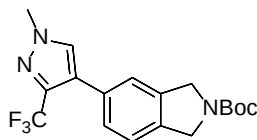
Preparación de 1-(2-(5-(4-cloro-2-fluoropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (24)

[00284] El compuesto 24 fue preparado a partir del intermedio 1-3 usando el procedimiento de acoplamiento con amida ácida A. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 40-70 % EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título como un sólido marrón 0,025 g (25,00 %, rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,91 y 8,90 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,53 y 5,52 (s, 2H), 5,03 y 5,02 (s, 2 H), 4,77 y 4,75 (s, 2H) (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS m/z 382,95 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 1,47 min (Método A); HPLC: 95,84 %, tiempo de retención = 3,90 min (Método C).

Ejemplo 25: 1-(2-(5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

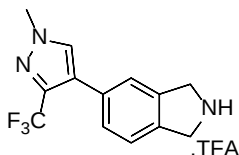


Preparación de terc-butil 5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoindolina-2-carboxilato



[00285] El compuesto del título fue preparado a partir de terc-butil 5-bromoisindolina-2-carboxilato usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki I y ácido (1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)borónico. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-20% EtOAc en n-hexanos proporcionó 3 (120 mg, 75,0% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo- d) δ 7,48 (s, 1H), 7,36 – 7,20 (m, 3H), 4,71 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,52 (s, 12H).

Preparación de 5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoindolina

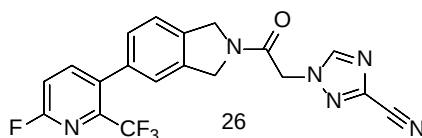


[00286] El compuesto del título fue preparado usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo (100 mg) fue llevado al siguiente paso sin purificación. LC-MS m/z 268,00 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 1,27 min (Método A)

5 Preparación de 1-(2-(5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (25)

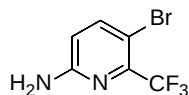
[00287] El compuesto 25 fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de ácido-amina A y el intermedio ácido I-3. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 20-90% EtOAc en n-hexanos proporcionó 25 (28 mg, 25,6% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,89 (s, 1H), 8,16 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,32 (m, 3H), 5,51 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,96 (s, 3H);); LC-MS m/z 401,95 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 1,47 min (Método A); HPLC: 99,07 %, tiempo de retención = 3,86 min (Método C).

Ejemplo 26: 1-(2-(5-(6-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



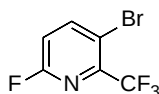
15

Preparación de 5-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



[00288] A una solución agitada de 6-(trifluorometil)piridin-2-amina (2 g, 12,34 mmol) en metanol (20 mL) se agregó N-bromosuccinamida (2,19 g, 12,34 mmol) en porciones a 0 °C. Luego la mezcla de reacción fue agitada a rt durante 10 h. Finalizada la reacción (monitoreada por TLC) y se evaporó el disolvente en vacío a sequedad. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 0-50% EtOAc en n-hexanos para obtener el compuesto del título 1,4 g (48,2%), R_f = 0,55 (20% EtOAc en n-Hexano). ^1H NMR (300 MHz, Cloroformo- d) δ 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H).

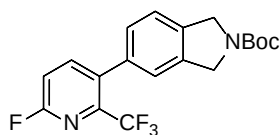
Preparación de 3-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)piridina



25

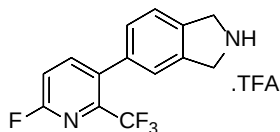
[00289] A una solución de precursor de amina (300 mg, 1,25 mmol) en HF-piridina (3 mL) se agregó nitrito de sodio (103 mg, 1,50 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con DCM (25 mL X 2). La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada a presión reducida (no se evaporó por completo el DCM debido al bajo punto de ebullición del compuesto) para obtener el compuesto del título crudo (500 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. $R_f = 0,4$ (EtOAc al 10% en n-Hexano); ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,29 – 7,97 (m, 1H), 7,07 (ddd, $J = 8,6, 3,7, 0,6$ Hz, 1H).

Preparación de terc-butil 5-(6-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina-2-carboxilato



[00290] El compuesto del título fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y el éster de boronato I-1. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-50% EtOAc en n-hexanos proporcionó el producto (100 mg, 13,1% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,84 – 7,75 (m, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 3H), 4,77 – 4,64 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

Preparación de 5-(6-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolina

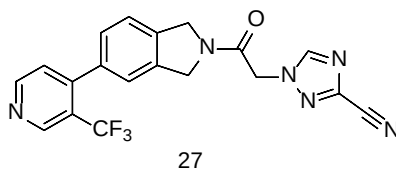


[00291] El compuesto del título fue preparado usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo (100 mg) fue llevado al siguiente paso sin purificación. LC-MS m/z 282,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,29 min (Método A).

Preparación de 1-(2-(5-(6-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (26)

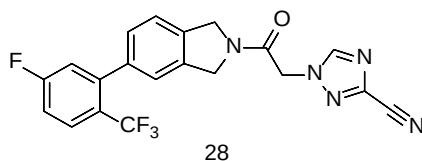
[00292] El compuesto 26 fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de ácido-amina A y el intermedio ácido I-3. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 20-100% EtOAc en n-hexanos proporcionó 26 (16 mg, 14,6% de rendimiento) como un sólido marrón. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d): δ 8,46 (s, 1H), 7,83 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,32 – 7,20 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 5,03 y 5,02 (s, 2 H), 4,93 y 4,91 (s, 2H); LC-MS m/z 414,85 $[\text{M}-\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,51 min (Método A); HPLC: 95,93 %, tiempo de retención = 5,93 min (Método E).

Ejemplo 27: 1-(2-oxo-2-(5-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



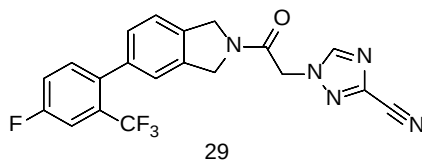
[00293] El ejemplo 27 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki B y ácido (3-(trifluorometil)piridin-4-il)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método H) proporcionó 27 (22% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,97-8,87 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,58-5,49 (m, 2H), 5,05 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,78 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 399 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,88 min (Método A).

Ejemplo 28: 1-(2-(5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



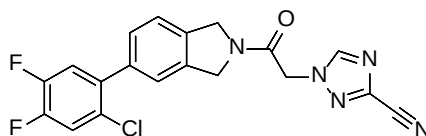
[00294] El ejemplo 28 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki B y ácido (5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método G) proporcionó 28 (22% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,94 (ddd, *J* = 8,1, 5,5, 2,1 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 5,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,76 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 416 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,09 min (Método A).

Ejemplo 29: 1-(2-(5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



[00295] El ejemplo 29 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método F) proporcionó 29 (8% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,75 (dt, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,62 (ddt, *J* = 8,5, 6,1, 2,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 10,1, 6,5 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 5,02 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,75 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 416 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,12 min (Método A).

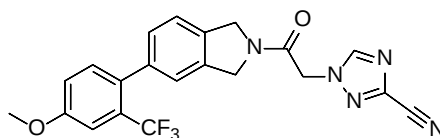
Ejemplo 30: 1-(2-(5-(2-cloro-4,5-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



30

[00296] El ejemplo 30 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki B y ácido (2-cloro-4,5-difluorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método I) proporcionó 30 (55% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,91-7,82 (m, 1H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,06-4,98 (m, 2H), 4,76 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 400 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,10 min (Método A).

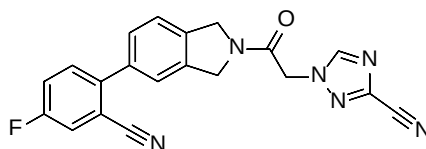
Ejemplo 31: 1-(2-(5-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



31

[00297] El ejemplo 31 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki B y ácido (4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método I) proporcionó 31 (59% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95-8,83 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 5H), 5,60-5,41 (m, 2H), 5,09-4,94 (m, 2H), 4,75 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H); LC-MS *m/z* 428 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,08 min (Método A).

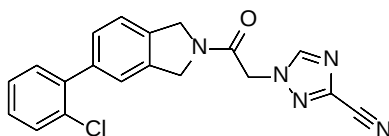
Ejemplo 32: 1-(2-(5-(2-ciano-4-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



32

[00298] El ejemplo 32 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y 5-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo. La purificación por HPLC en fase inversa (Método F) proporcionó 32 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 3H), 5,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,77 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 371 [M-H]⁻, tiempo de retención = 0,96 min (Método A).

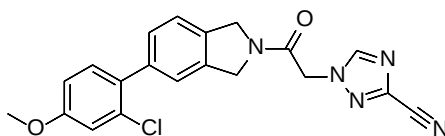
Ejemplo 33: 1-(2-(5-(2-clorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



33

[00299] El ejemplo 33 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki B y ácido (2-clorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método G) proporcionó 33 (26% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,52-7,37 (m, 6H), 5,54 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,77 (s, 2H); LC-MS m/z 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,07 min (Método A).

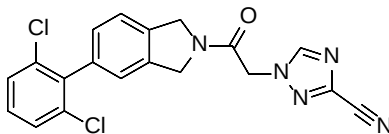
Ejemplo 34: 1-(2-(5-(2-cloro-4-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



34

[00300] El ejemplo 34 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki B y ácido (2-cloro-4-metoxifenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método I) proporcionó 34 (42% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,16 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,88-3,81 (m, 3H); LC-MS m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,06 min (Método A).

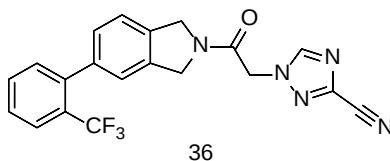
Ejemplo 35: 1-(2-(5-(2,6-diclorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



35

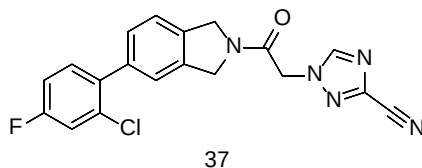
[00301] El ejemplo 35 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (2,6-diclorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método F) proporcionó 35 (8% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43-7,41 (m, 3H), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 5,17 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,94 (s, 2H); LC-MS m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,11 min (Método A).

Ejemplo 36: 1-(2-oxo-2-(5-(2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



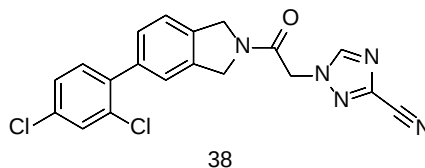
[00302] El ejemplo 36 fue preparado a partir del intermedio I-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (2-(trifluorometil)fenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método F) proporcionó 36 (8% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (dt, *J* = 7,6, 3,6 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 5,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,76 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 398 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,10 min (Método A).

Ejemplo 37: 1-(2-(5-(2-cloro-4-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



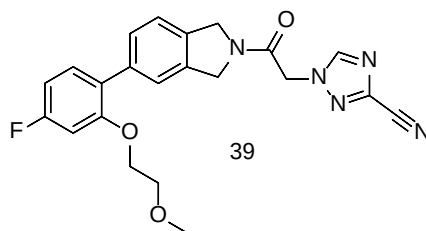
[00303] El ejemplo 37 fue preparado a partir del intermedio I-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método F) proporcionó 37 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,58 (dt, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 11,3, 9,2, 4,9 Hz, 3H), 7,41-7,29 (m, 2H), 5,53 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,76 (s, 2H); LC-MS *m/z* 382 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,10 min (Método A).

Ejemplo 38: 1-(2-(5-(2,4-diclorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

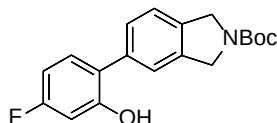


[00304] El ejemplo 38 fue preparado a partir del intermedio I-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki B y ácido (2,4-diclorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método D) proporcionó 41 (31% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57-7,36 (m, 5H), 5,59-5,48 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,77 (s, 2H); LC-MS *m/z* 399 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,16 min (Método A).

Ejemplo 39: 1-(2-(5-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



Preparación de terc-butil 5-(4-fluoro-2-hidroxifenil)isoindolina-2-carboxilato

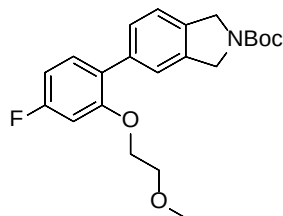


5

[00305] El compuesto del título fue preparado a partir del intermedio 1-4 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki H y 2-bromo-5-fluorofenol. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 10 % EtOAc en n-hexanos, y se purificó adicionalmente por trituración con pentano para obtener el compuesto del título, 0,5 g (58,04 %, rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,42 – 7,35 (m, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,76 – 6,67 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,53 (s, 9H); LC-MS m/z 230,2 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$, tiempo de retención = 1,77 min (Método B);

10

Preparación de terc-butil 5-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)isoindolina-2-carboxilato

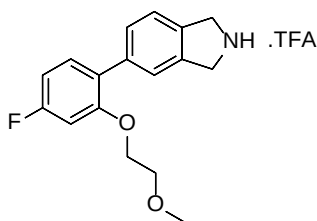


[00306] A una solución de terc-butil 5-(4-fluoro-2-hidroxifenil) isoindolina-2-carboxilato (0,1 g, 0,30 mmol) en DMF (5,0 mL) se agregó carbonato de potasio (0,06 g, 0,45 mmol) progresivamente a temperatura ambiente, luego se agregó 1-bromo-2-metoxietano (0,05 g, 0,36 mmol) por goteo a temperatura ambiente y se agitó a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y fue extraída con acetato de etilo (10 mL X 2). La capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 10 % EtOAc en n-Hexano para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,12 g, 81,53 %) R_f = 0,5 (20 % EtOAc en n-Hexano); ^1H NMR (600 MHz, Cloroformo-d) δ 7,49 – 7,35 (m, 2H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 6,65 – 6,69 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,09 (t, J = 4,7, 4,7 Hz, 2H), 3,70 – 3,64 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,52 (s, 9H); LC-MS m/z 288,3 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$, tiempo de retención = 1,92 min (Método B).

15

20

Preparación de ácido 5-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)isoindolina trifluoroacético

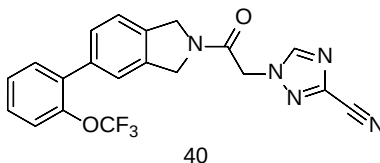


[00307] El compuesto del título fue preparado a partir del precursor (0,12 g) usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo fue usado como tal en el siguiente paso (0,15 g). LC-MS m/z 288,3 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 0,18 min (Método D); HPLC: 90,74 %, tiempo de retención = 5,45 min (Método E).

Preparación de 1-(2-(5-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (39)

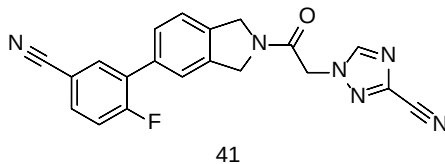
[00308] El compuesto 39 fue preparado a partir del intermedio 1-3 usando el procedimiento de acoplamiento con amida ácida A. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 0-10 % metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino 0,04 g (24,27 %, rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,90 y 8,89 (s, 1H), 7,52 – 7,32 (m, 4H), 7,08 – 7,02 (m, 1H), 6,90 – 6,84 (m, 1H), 5,53 y 5,52 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,18 – 4,13 (m, 2H), 3,64 – 3,60 (m, 2H), 3,28 y 3,25 (s, 3H) (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS m/z 421,95 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 1,51 min (Método A); HPLC: 98,24 %, tiempo de retención = 6,13 min (Método F).

Ejemplo 40: 1-(2-oxo-2-(5-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



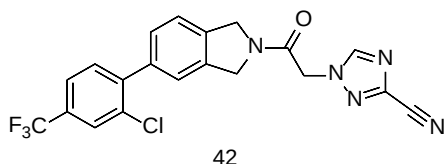
[00309] El ejemplo 40 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki B y ácido (2-(trifluorometoxi)fenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método I) proporcionó 40 (63% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,59-7,47 (m, 6H), 7,47-7,41 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,77 (d, J = 3,2 Hz, 2H); LC-MS m/z 414 $[M+H]^+$, tiempo de retención = 1,10 min (Método A).

Ejemplo 41: 1-(2-(5-(5-ciano-2-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



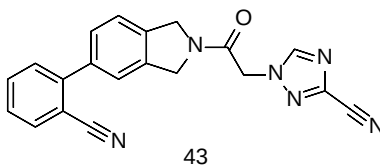
[00310] El ejemplo 41 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (5-ciano-2-fluorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método F) proporcionó 41 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (td, *J* = 7,1, 2,1 Hz, 1H), 7,97 (ddt, *J* = 8,6, 4,3, 2,0 Hz, 1H), 7,67-7,50 (m, 4H), 5,54 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,77 (s, 2H); LC-MS *m/z* 373 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,95 min (Método A).

Ejemplo 42: 1-(2-(5-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



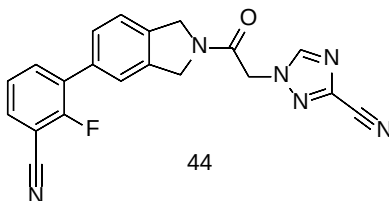
[00311] El ejemplo 42 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki B y ácido (2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método I) proporcionó 42 (52% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,49 (dd, *J* = 31,2, 7,6 Hz, 3H), 5,54 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,78 (s, 2H); LC-MS *m/z* 432 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,17 min (Método A).

Ejemplo 43: 1-(2-(5-(2-cianofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



[00312] El ejemplo 43 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki B y ácido (2-cianofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método G) proporcionó 43 (17% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,87-7,78 (m, 1H), 7,70-7,52 (m, 5H), 5,55 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,79 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 355 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,93 min (Método A).

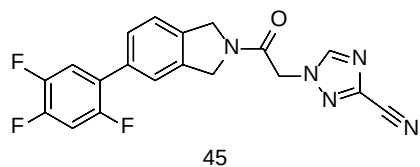
Ejemplo 44: 1-(2-(5-(3-ciano-2-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



[00313] El ejemplo 44 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (3-ciano-2-fluorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método F)

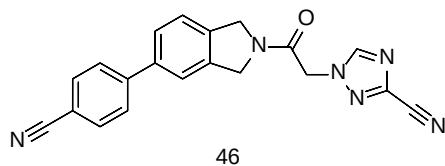
proporcionó 44 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,00-7,85 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,77 (s, 2H); LC-MS m/z 371 $[\text{M}-\text{H}]^-$, tiempo de retención = 0,95 min (Método A).

Ejemplo 45: 1-(2-oxo-2-(5-(2,4,5-trifluorofenil)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



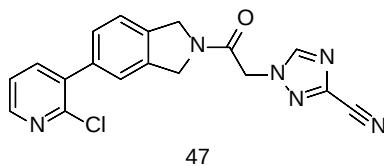
[00314] El ejemplo 45 fue preparado a partir del intermedio I-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki C y ácido (2,4,5-trifluorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método I) proporcionó 45 (32% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,79-7,64 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,76 (s, 2H); LC-MS m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,07 min (Método A).

Ejemplo 46: 1-(2-(5-(4-cianofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



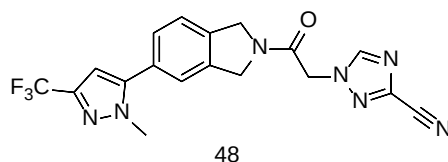
[00315] El ejemplo 46 fue preparado a partir del intermedio I-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki C y ácido (4-cianofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método G) proporcionó 46 (36% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,99-7,86 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 5,54 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,77 (d, J = 5,6 Hz, 2H); LC-MS m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 0,96 min (Método A).

Ejemplo 47: 1-(2-(5-(2-cloropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



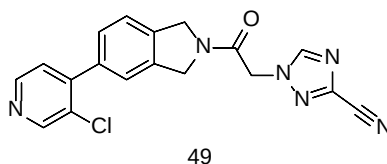
[00316] El ejemplo 47 fue preparado a partir del intermedio I-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (2-cloropiridin-3-il)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método F) proporcionó 47 (4% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,47-8,42 (m, 2H), 7,67 (dd, J = 6,9, 2,4 Hz, 1H), 7,44-7,42 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,93 (s, 2H); LC-MS m/z 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 0,86 min (Método A).

Ejemplo 48: 1-(2-(5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



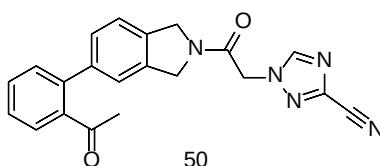
[00317] El ejemplo 48 fue preparado a partir del intermedio l-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki D y ácido (1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método G) proporcionó 48 (44% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,70-7,32 (m, 3H), 5,55-5,45 (m, 2H), 5,03-4,90 (m, 2H), 4,76-4,63 (m, 2H), 3,97 (s, 3H); LC-MS *m/z* 402 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,98 min (Método A).

Ejemplo 49: 1-(2-(5-(3-cloropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



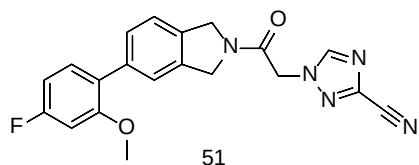
[00318] El ejemplo 49 fue preparado a partir del intermedio l-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki C y ácido (3-cloropiridin-4-il)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método I) proporcionó 49 (4% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (dd, *J* = 4,9, 2,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,50 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,78 (s, 2H); LC-MS *m/z* 365 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,86 min (Método A).

Ejemplo 50: 1-(2-(5-(2-acetilfenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



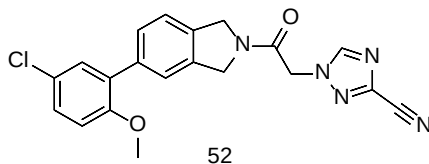
[00319] El ejemplo 50 fue preparado a partir del intermedio l-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (2-acetilfenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método F) proporcionó 50 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,61 (dddd, *J* = 16,5, 7,5, 3,1, 1,3 Hz, 2H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,25 (dq, *J* = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); LC-MS *m/z* 372 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,93 min (Método A).

Ejemplo 51: 1-(2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



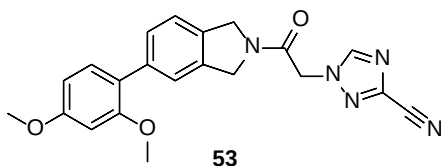
[00320] El ejemplo 51 fue preparado a partir del intermedio I-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método F) proporcionó 51 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,31 (ddd, J = 8,4, 7,0, 5,6 Hz, 1H), 7,04 (dt, J = 11,5, 2,9 Hz, 1H), 6,86 (tt, J = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,78 (d, J = 3,1 Hz, 3H); LC-MS m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,04 min (Método A).

Ejemplo 52: 1-(2-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)isoindolin-2-yl)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



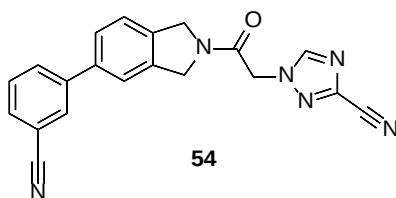
[00321] El ejemplo 52 fue preparado a partir del intermedio I-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (5-cloro-2-metoxifenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método F) proporcionó 52 (8% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,32 (dd, J = 6,0, 2,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,77 (d, J = 2,6 Hz, 3H); LC-MS m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,11 min (Método A).

Ejemplo 53: 1-(2-(5-(2,4-dimetoxifenil)isoindolin-2-yl)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



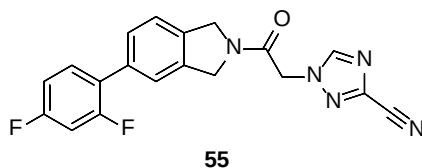
[00322] El ejemplo 53 fue preparado a partir del intermedio I-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (2,4-dimetoxifenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 53 (8% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 6,70-6,65 (m, 1H), 6,62 (dt, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,81 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,76 (d, J = 3,2 Hz, 3H); LC-MS m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,02 min (Método A).

Ejemplo 54: 1-(2-(5-(3-cianofenil)isoindolin-2-yl)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



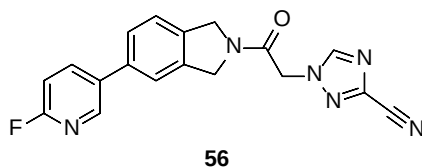
[00323] El ejemplo 54 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki B y ácido (3-cianofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método B) proporcionó 56 (45% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,18 (dt, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 8,08-8,01 (m, 1H), 7,85 (dq, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,53 (dd, *J* = 8,0, 2,7 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,77 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 355 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,94 min (Método A).

Ejemplo 55: 1-(2-(5-(2,4-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



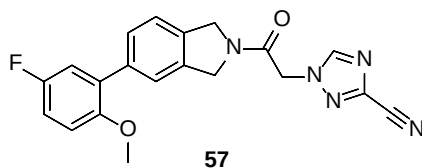
[00324] El ejemplo 57 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (2,4-difluorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 57 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,57-7,45 (m, 3H), 7,39 (ddt, *J* = 11,9, 9,4, 2,6 Hz, 1H), 7,22 (tt, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,76 (s, 2H); LC-MS *m/z* 366 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,05 min (Método A).

Ejemplo 56: 1-(2-(5-(6-fluoropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



[00325] El ejemplo 58 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 58 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,32 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,76 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 349 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,86 min (Método A).

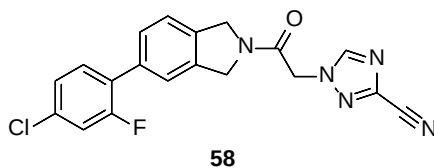
Ejemplo 57: 1-(2-(5-(5-fluoro-2-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



[00326] El ejemplo 57 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki E y ácido (5-fluoro-2-metoxifenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método B)

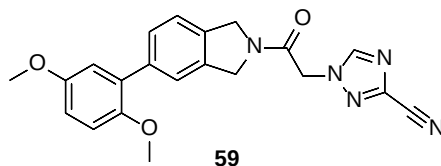
- 5 proporcionó 59 (51% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,17 (dddd, J = 19,0, 9,2, 5,1, 3,0 Hz, 3H), 5,53 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,76 (d, J = 3,0 Hz, 3H); LC-MS m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,10 min (Método A).

Ejemplo 58: 1-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



- 10 **[00327]** El ejemplo 58 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 60 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 7,3, 4,8, 2,6 Hz, 3H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,41 (dt, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,76 (s, 2H); LC-MS m/z 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,13 min (Método A).

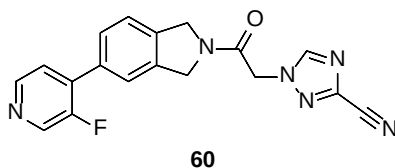
- 15 Ejemplo 59: 1-(2-(5-(2,5-dimetoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



[00328] El ejemplo 59 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (2,5-dimetoxifenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A)

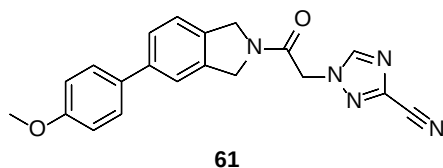
- 20 proporcionó 61 (8% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 3H), 7,05 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 6,92 (dt, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 4,9, 3,1 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,75 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,70 (d, J = 3,3 Hz, 3H); LC-MS m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,01 min (Método A).

Ejemplo 60: 1-(2-(5-(3-fluoropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



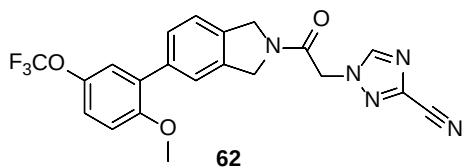
[00329] El ejemplo 60 fue preparado a partir del intermedio l-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (3-fluoropiridin-4-il)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 62 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 5,0, 2,4 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 6,8, 4,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,04 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 4,93 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 349 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,78 min (Método A).

Ejemplo 61: 1-(2-(5-(4-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



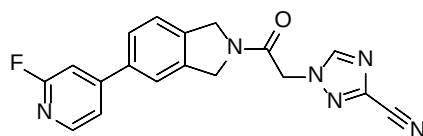
[00330] El ejemplo 61 fue preparado a partir del intermedio l-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (4-metoxifenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 63 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,66-7,55 (m, 4H), 7,45 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,09-6,99 (m, 2H), 5,54 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 5,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,74 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 3,81 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H); LC-MS *m/z* 360 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,01 min (Método A).

Ejemplo 62: 1-(2-(5-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



[00331] El ejemplo 62 fue preparado a partir del intermedio l-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 64 (7% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,49-7,34 (m, 3H), 7,32-7,19 (m, 2H), 5,53 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H); LC-MS *m/z* 444 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,16 min (Método A).

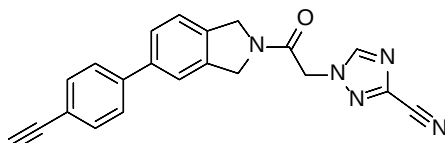
Ejemplo 63: 1-(2-(5-(2-fluoropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



63

[00332] El ejemplo 63 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 65 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (ddt, *J* = 7,2, 3,5, 1,8 Hz, 1H), 7,61-7,49 (m, 2H), 5,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,77 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 349 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,84 min (Método A).

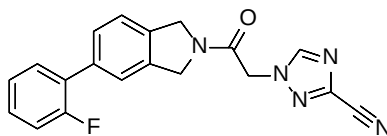
Ejemplo 64: 1-(2-(5-(4-etinilfenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



64

[00333] El ejemplo 64 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (4-etinilfenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 66 (8% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,62-7,43 (m, 7H), 5,52 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 5,00 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,73 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 2,55 (s, 1H); LC-MS *m/z* 354 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,11 min (Método A).

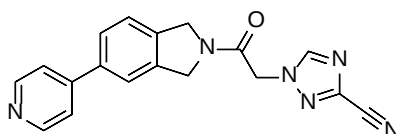
Ejemplo 65: 1-(2-(5-(2-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



65

[00334] El ejemplo 67 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (2-fluorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 67 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,76 (s, 2H); LC-MS *m/z* 348 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,02 min (Método A).

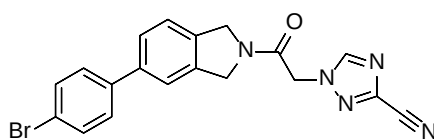
Ejemplo 66: 1-(2-oxo-2-(5-(piridin-4-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



66

[00335] El ejemplo 66 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido piridin-4-ilborónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 68 (10% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 7,57 (dd, *J* = 8,0, 3,5 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 5,04 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 4,78 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 331 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,47 min (Método A).

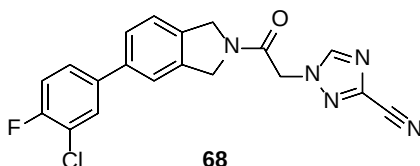
Ejemplo 67: 1-(2-(5-(4-bromofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



67

[00336] El ejemplo 67 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (4-bromofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 69 (8% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 6H), 7,52-7,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 5,0 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 4,75 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 408, 410 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,14 min (Método A).

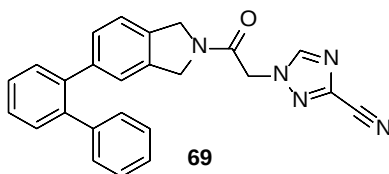
Ejemplo 68: 1-(2-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



68

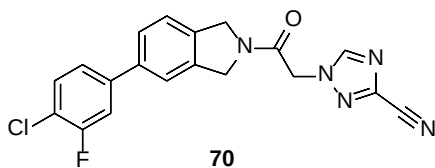
[00337] El ejemplo 68 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 70 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (td, *J* = 7,4, 2,3 Hz, 1H), 7,77-7,62 (m, 3H), 7,56-7,46 (m, 2H), 5,54 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,75 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 382 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,12 min (Método A).

Ejemplo 69: 1-(2-(5-([1,1'-bifenil]-2-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



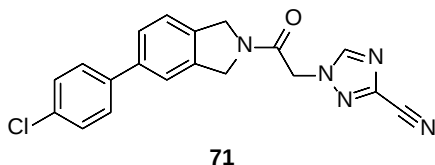
[00338] El ejemplo 69 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido [1,1'-bifenil]-2-ilborónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 71 (8% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,52-7,39 (m, 4H), 7,31-7,19 (m, 5H), 7,17-7,10 (m, 2H), 7,00 (dd, *J* = 19,4, 8,6 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 4,89 (d, *J* = 25,7 Hz, 2H), 4,63 (d, *J* = 23,3 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 406 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,20 min (Método A).

Ejemplo 70: 1-(2-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



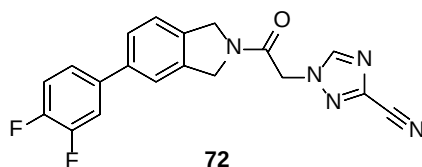
[00339] El ejemplo 70 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 72 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,69 (ddd, *J* = 9,7, 8,1, 1,5 Hz, 2H), 7,58 (ddd, *J* = 8,3, 6,0, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,1, 2,7 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,75 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 382 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,13 min (Método A).

Ejemplo 71: 1-(2-(5-(4-clorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



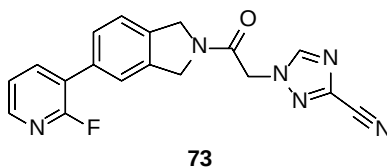
[00340] El ejemplo 71 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (4-clorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 73 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,71 (ddd, *J* = 7,9, 5,1, 2,4 Hz, 3H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57-7,44 (m, 3H), 5,54 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 5,01 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,75 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 364 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,12 min (Método A).

Ejemplo 72: 1-(2-(5-(3,4-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



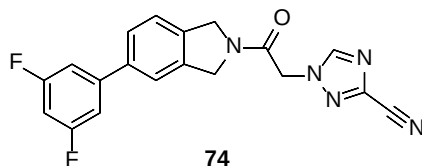
[00341] El ejemplo 72 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (3,4-difluorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 74 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,84-7,74 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,59-7,45 (m, 3H), 5,54 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 5,01 (d, $J = 3,4$ Hz, 2H), 4,75 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); LC-MS m/z 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,06 min (Método A).

Ejemplo 73: 1-(2-(5-(2-fluoropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



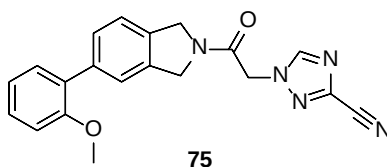
[00342] El ejemplo 73 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 75 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,29-8,23 (m, 1H), 8,18-8,08 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62-7,47 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,77 (s, 2H); LC-MS m/z 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 0,84 min (Método A).

Ejemplo 74: 1-(2-(5-(3,5-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



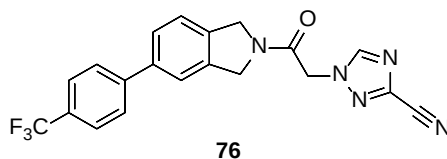
[00343] El ejemplo 74 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (3,5-difluorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 76 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,49 (tdd, $J = 10,3, 9,2, 8,7, 2,8$ Hz, 3H), 7,26 (ddt, $J = 9,3, 7,1, 1,8$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,75 (s, 2H); LC-MS m/z 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,07 min (Método A).

Ejemplo 75: 1-(2-(5-(2-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



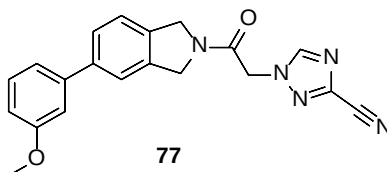
[00344] El ejemplo 75 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (2-metoxifenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 75 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,29 (ddd, *J* = 7,3, 5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 7,5, 3,1 Hz, 1H), 7,04 (tdd, *J* = 7,4, 3,3, 1,1 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,77 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H); LC-MS *m/z* 360 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,03 min (Método A).

Ejemplo 76: 1-(2-oxo-2-(5-(4-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



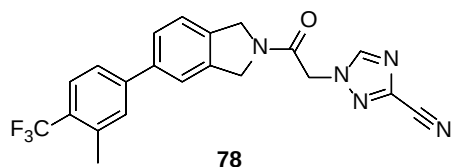
[00345] El ejemplo 76 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki B y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método D) proporcionó 76 (58% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 1H), 7,96-7,67 (m, 6H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,02 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 398 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,12 min (Método A).

Ejemplo 77: 1-(2-(5-(3-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



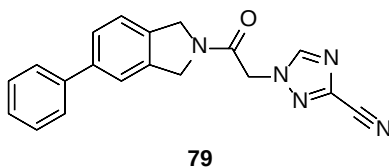
[00346] El ejemplo 77 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (3-metoxifenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 79 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,67 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (td, *J* = 7,5 Hz, 2,4, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15-7,14 (m, 1H), 6,97-6,96 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,04 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H); LC-MS *m/z* 360 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,02 min (Método A).

Ejemplo 78: 1-(2-(5-(3-metil-4-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



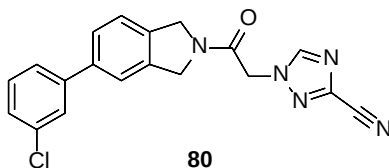
[00347] El ejemplo 78 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (3-metil-4-(trifluorometil)fenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 80 (8% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 7,53 (dd, *J* = 8,0, 2,6 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 5,03 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 4,77 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H); LC-MS *m/z* 412 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,20 min (Método A).

Ejemplo 79: 1-(2-oxo-2-(5-fenilisoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



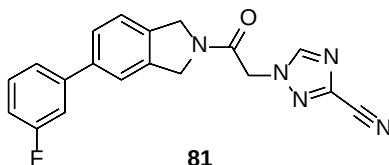
[00348] El ejemplo 79 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido fenilborónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 81 (10% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,72-7,61 (m, 4H), 7,48 (ddd, *J* = 7,8, 5,7, 2,4 Hz, 3H), 7,43-7,34 (m, 1H), 5,54 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 5,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 330 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,03 min (Método A).

Ejemplo 80: 1-(2-(5-(3-clorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



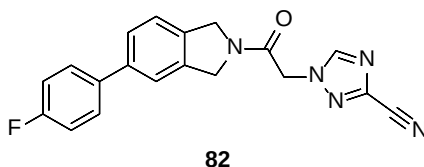
[00349] El ejemplo 80 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (3-clorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 82 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,71-7,60 (m, 2H), 7,55-7,38 (m, 3H), 5,54 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,75 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H); LC-MS *m/z* 364 [M+H]⁺, tiempo de retención = 1,11 min (Método A).

Ejemplo 81: 1-(2-(5-(3-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



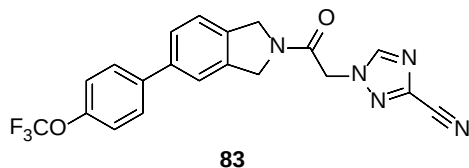
[00350] El ejemplo 81 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (3-fluorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 83 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58-7,47 (m, 4H), 7,26-7,15 (m, 1H), 5,54 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 5,02 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,75 (d, J = 6,0 Hz, 2H); LC-MS m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,04 min (Método A).

Ejemplo 82: 1-(2-(5-(4-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



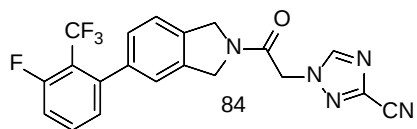
[00351] El ejemplo 82 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (4-fluorofenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 84 (9% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,77-7,65 (m, 3H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,31 (tt, J = 8,9, 2,3 Hz, 2H), 5,54 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 5,01 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,75 (d, J = 7,9 Hz, 2H); LC-MS m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,03 min (Método A).

Ejemplo 83: 1-(2-oxo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

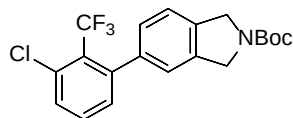


[00352] El ejemplo 83 fue preparado a partir del intermedio 1-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki A y ácido (4-(trifluorometoxi)fenil)borónico. La purificación por HPLC en fase inversa (Método A) proporcionó 85 (8% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 8,5, 5,3, 2,6 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55-7,43 (m, 3H), 5,54 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 5,02 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,76 (d, J = 7,3 Hz, 2H); LC-MS m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,16 min (Método A).

Ejemplo 84: 1-(2-(5-(3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

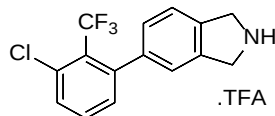


Preparación de terc-butil 5-(3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolina-2-carboxilato



[00353] El compuesto del título fue preparado a partir de 1-bromo-3-cloro-2-(trifluorometil)benceno usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki F y el éster de boronato I-4. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 0-30% EtOAc en n-hexanos proporcionó el producto (120 mg, 52,4% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 – 7,19 (m, 2H), 7,20 – 7,05 (m, 2H), 4,74 - 4,62 (m, 4H), 1,52 (s, 9H).

Preparación de 5-(3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolina

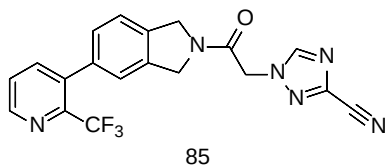


[00354] El compuesto del título fue preparado usando el procedimiento de desprotección con Boc A. El material crudo (100 mg) fue llevado al siguiente paso sin purificación. LC-MS m/z 297,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,35 min (Método A).

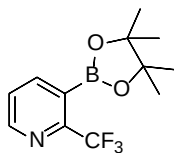
Preparación de 1-(2-(5-(3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (84)

[00355] El compuesto 84 fue preparado usando el procedimiento de acoplamiento de ácido-amina A y el intermedio ácido I-3. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando 30-100% EtOAc en n-hexanos proporcionó 84 (13 mg, 12,0% de rendimiento) como un sólido gris. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,89 y 8,88 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,02 y 4,98 (s, 2H), 4,76 – 4,73 (s, 2H); (NMR muestra la duplicación de protones debido a la presencia de rotámeros); LC-MS m/z 431,90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tiempo de retención = 1,57 min (Método A); HPLC: 97,10 %, tiempo de retención = 4,95 min (Método C).

Ejemplo 85: 1-(2-oxo-2-(5-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo

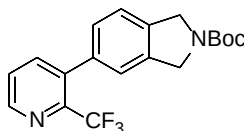


Preparación de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina



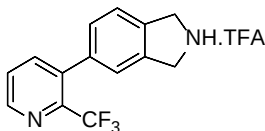
[00356] Un tubo sellado de 250 ml con 3-bromo-2-(trifluorometil)piridina (7,0 g, 30,97 mmol) en dioxano (70 mL) fue purgado con gas argón durante 10 minutos y bispinacolato diborano (8,65 g, 34,07 mmol), se agregaron KOAc (6,08 g, 61,94 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (1,26 g, 1,54 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante 16 h a 100°C. La mezcla de reacción fue diluida con agua, extraída con EtOAc (500 mL X 2) dos veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (300 mL), solución salina (300 mL), secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía combi-flash usando una columna de 40 g EtOAc al 10% en n-Hexano para obtener el compuesto del título como un semisólido amarronado 7,0 g (83,0 %). R_f = 0,50 (EtOAc al 10% en n-Hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,72-8,70 (m, 1H), 8,10-8,00 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 1,37 (s, 12H); LC-MS: m/z 274,0 (M+H).

Preparación de terc-butil 5-(2-(trifluorometil) piridin-3-il) isoindolina-2-carboxilato



[00357] Un tubo sellado de 250 ml con terc-butil 5-bromoisoinolindina-2-carboxilato (7,0 g, 23,48 mmol) en dioxano:H₂O (8:2) (100 mL) fue purgado con gas argón durante 10 minutos. Se agregaron K₃PO₄ (12,44 g, 58,72 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (7,0 g, 25,82 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (1,92 g, 2,34 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante 5 h a 100°C. La mezcla de reacción fue diluida con agua, extraída con EtOAc (500 mL X 2) dos veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (300 mL), solución salina (300 mL), secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía combi-flash usando una columna de 40 g 25% EtOAc en n-Hexano para obtener el compuesto del título como un semisólido amarronado 6,0 g (70,17%). R_f = 0,50 (20% EtOAc en n-Hexano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,25- 7,17 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

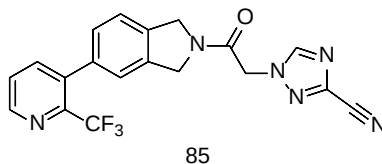
Preparación de 5-(2-(trifluorometil) piridin-3-il) isoindolina. Sal de TFA



[00358] Se disolvió precursor protegido con Boc (6 g, 16,4 mmol) en DCM (20 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (15 mL) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a rt durante 2 h. La mezcla de reacción fue

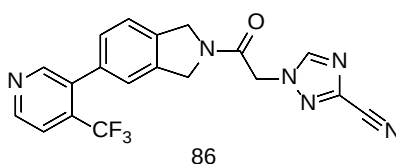
concentrada bajo vacío y el compuesto crudo fue purificado con éter dietílico al 10% en lavados en n-pentano para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino 7,0 g (Crudo). Rf = 0,10 (MeOH al 10% en DCM); LC-MS: [M-TFA]+1=264,9).

Preparación de 1-(2-oxo-2-(5-(2-(trifluorometil) piridin-3-il) isoindolin-2-il) etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



[00359] A una solución agitada de la sal de TFA (7,0 g, 19,33 mmol) y ácido 2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético (7,34 g, 48,34 mmol) en DCM (100 mL), se agregaron DIPEA (12,47 g, 96,68 mmol) y anhídrido propil fosónico (T3P) (solución de EtOAc al 50%) (14,5 mL, 23,20 mmol) a 0°C y se agitó a rt durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua, extraída con DCM (500 mL X 2) dos veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (200 mL), solución salina (150 mL), secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía combi-flash usando una columna de 40 g 50% EtOAc en n-Hexano para obtener el compuesto del título como un sólido gris 3,1 g (40,28 %). Rf = 0,4 (70 % EtOAc en hexano). La purificación adicional con HPLC de fase inversa (Método G) proporcionó **85** como un sólido gris. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 5,04 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,77 (d, J = 10,3 Hz, 2H); LC-MS m/z 399 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,90 min (Método A).

Ejemplo 86: 1-(2-oxo-2-(5-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo



[00360] El Ejemplo 86 fue preparado a partir del intermedio I-5 usando el procedimiento de acoplamiento de Suzuki B y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridina. La purificación por HPLC en fase inversa (Método H) proporcionó 86 (53% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,71 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 5,1, 2,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,59-5,49 (m, 2H), 5,05 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,78 (d, J = 10,9 Hz, 2H); LC-MS m/z 399 [M+H]⁺, tiempo de retención = 0,89 min (Método A).

VI. FARMACOLOGÍA Y UTILIDAD

[00361] Los compuestos de cianotriazol de la presente invención (“compuestos de cianotriazol”) han demostrado una potente actividad contra múltiples aislados clínicos de T. b. gambiense y T. b. rhodesiense. También fueron activos contra mutantes resistentes a melarsoprol y pentamidina de T. b. brucei y T.b.

rhodesiense, lo que indica que cuentan con un modo de acción novedoso en comparación con los compuestos anti-tripanosomales estándar.

[00362] La investigación morfológica preliminar mediante microscopía y citometría de flujo de los parásitos incubados con compuesto de cianotrizol mostró ADN de cinetoplastido 2 pero ADN nuclear simple, lo que sugiere un defecto probable en la replicación o segregación del ADN nuclear. Dado que estos parásitos se dividen por fisión binaria, un defecto en la replicación del ADN nuclear podría conducir a un defecto de citocinesis lo que lleva a la muerte de los parásitos. Los compuestos de cianotriazol también demostraron una "destrucción dependiente de la concentración y del tiempo", lo que indica que tanto el aumento en la concentración del fármaco como el aumento de la duración dieron como resultado una mayor destrucción de los parásitos. Los cianotriazoles también demuestran capacidad para esterilizar parásitos rápidamente dentro de las 6 horas posteriores al tratamiento en condiciones in vitro.

[00363] Sobre la base de las propiedades farmacológicas favorables in vitro e in vivo, se seleccionaron compuestos de cianotriazol para probar en modelos de ratones en estadio I y estadio II. El modelo de ratón en estadio I representa la forma hemolinfática (torrente sanguíneo) de la infección humana. En este modelo, todos los compuestos de cianotriazol probados mostraron una curación completa sin recaída a dosis razonables. (10 mg/kg QD del Ejemplo 8 (1-(2-(5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo), 10 mg/kg BID del Ejemplo 29 (1-(2-(5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo), y 10 mg/kg QD del Ejemplo 85 (1-(2-oxo-2-(5-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo). El modelo de ratón en estadio II representa la forma SNC De la enfermedad, donde los parásitos invaden el cerebro de forma similar a una infección del SNC humano. También en este modelo, todos los compuestos probados demostraron una curación completa sin recaída (15 mg/kg QD del Ejemplo 85, 10 mg/kg QD del Ejemplo 8 y 100 mg/kg QD del Ejemplo 29).

VII. ENSAYOS BIOLÓGICOS

Cepas de parásitos y medios

[00364] La forma del torrente sanguíneo de *T. b. brucei* cepa Lister427 fue obtenida del Genomics Institute of the Novartis Research Foundation. Esta cepa se usó para realizar ensayos de inhibición del crecimiento y cinética de eliminación. *T. b. gambiense* STIB930 y *T. b. rhodesiense* STIB900 obtenidos de Swiss TPH, se usaron para llevar a cabo los ensayos de inhibición del crecimiento.

[00365] La forma del torrente sanguíneo de los parásitos *T. b. brucei* Lister 427 fue pasada continuamente por medio HMI-9 formulado a partir de medio IMDM (Invitrogen), 10% suero bovino fetal inactivado por calor (FBS), 10% suplemento de medio Serum Plus (SAFC Biosciences), 1 mM de hipoxantina (Sigma-Aldrich), 50

μM ácido batocuproina sulfónico (Sigma-Aldrich), 1,5 mM cisteína (Sigma-Aldrich), 1 mM ácido pirúvico (Sigma-Aldrich), 39 μg/mL timidina (Sigma-Aldrich), y 14 μL/L beta-mercaptoetanol (Sigma-Aldrich); todas las concentraciones de los componentes agregados se refieren a aquella en el medio completo HMI-9. Los parásitos fueron cultivados en 10 mL de medio HMI-9 en matraces para cultivo de tejidos T75 CELL-STAR a 37°C/ 5% CO₂.

[00366] La forma del torrente sanguíneo de *T. b. gambiense* y *T. b. rhodesiense* también fueron cultivadas en el medio HMI-9, antes descrito, pero el medio fue suplementado con 5% de suero humano y 5% de FBS inactivado por calor en lugar de 10% FBS.

[00367] Se mantuvieron células fibroblastos NIH 3T3 (ATCC) en medio RPMI-1640 (Life Technologies) suplementado con 10% suero bovino fetal inactivado por calor y 100 IU de penicilina/100 μg/ml estreptomicina a 37 °C/ 5% CO₂. Parásitos *T. cruzi* Tulahuen que expresan constitutivamente *E. coli* β-galactosidasa se mantuvieron en un cultivo de tejidos como una infección en células fibroblastos NIH 3T3. Brevemente, 2×10^7 *T. cruzi* tripomastigotes se usaron para infectar 6×10^5 células NIH 3T3 cultivadas en matraces para cultivo de tejidos T75 CELLSTAR a 37 °C/ 5% CO₂ hasta que los parásitos intracelulares proliferantes lisaron las células 3T3 del huésped y se liberaron en el medio de cultivo (típicamente 6–7 días). Durante la infección, el medio de cultivo de tejidos se cambió cada dos días. El número de tripomastigotes de *T. cruzi* presentes en 1 ml de medio se determinó usando un hemocitómetro.

Ensayo de Inhibición del Crecimiento de *T. brucei* (*T. b. brucei* y *T.b. gambiense*)

[00368] Para determinar la potencia inhibidora del crecimiento del compuesto en los parásitos *T. b. brucei* Lister427 en la forma del torrente sanguíneo, se transfirieron 200 nL de compuestos diluidos en serie 3 veces en DMSO, en 10 puntos, a los pocillos de placas blancas de fondo sólido de 384 pocillos (Greiner Bio-One) mediante el sistema manejador de líquidos acústico Echo 555 o Mosquito. Luego, se agregaron 1×10^4 *T. b. brucei* en 40 μL de medio HMI-9 a cada pocillo, y las placas se incubaron durante 48 horas a 37 °C en incubadoras de CO₂ al 5%. El número de parásitos en los pocillos de las placas individuales se determinó mediante la cuantificación de la cantidad de ATP intracelular. Se agregó el reactivo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega) a los pocillos de la placa y se midió la señal de luminiscencia dependiente de ATP en el lector de placas Tecan M1000 después de 30 min de incubación. Los valores de luminiscencia en los pocillos con compuestos se dividieron por el valor de luminiscencia promedio de los controles de DMSO de la placa y se usaron para el cálculo de los valores IC₅₀ de los compuestos.

[00369] También se realizó un ensayo similar para determinar IC₅₀ contra las cepas de *T.b. gambiense* STIB930 y *T. b. rhodesiense* STIB900, pero la concentración inicial de células utilizada fue de 3×10^4 parásitos/ml.

Ensayo de Inhibición del Crecimiento de Amastigote de *T. cruzi*

[00370] Para determinar la potencia de los compuestos sobre amastigotes de *T. cruzi* intracelulares, las células NIH 3T3 fueron resuspendidas en medio RPMI-1640 libre de rojo fenol conteniendo 3% de suero bovino fetal inactivado por calor y 100 IU de penicilina/100 µg/ml de estreptomycin, sembrándose a razón de 1,000 células/cavidad (40 µl) en placas blancas de fondo transparente de 384 pocillos (Greiner Bio-One), y se incubó durante la noche a 37 °C/5% CO₂. Al día siguiente, se transfirieron 100 nl de cada compuesto en DMSO a pocillos de placas individuales mediante el sistema manejador de líquidos de líquidos acústico Echo 555. Después de una hora de incubación, 1×10^6 de tripomastigotes de *T. cruzi* derivados de cultivo de tejidos, en 10 µl de medio RPMI-1640 libre de rojo fenol suplementado con 3% suero bovino fetal inactivado por calor y 100 UI de penicilina/100 µg/ml de estreptomycin se agregaron a cada pocillo. A continuación, las placas se incubaron durante 6 días a 37°C/CO₂ al 5%. Los parásitos intracelulares de *T. cruzi* se cuantificaron midiendo la actividad de la β-galactosidasa expresada por el parásito. Se agregaron diez microlitros de una solución de sustrato de β-galactosidasa cromogénica (0,6 mM de rojo de clorofenol-β-D-galactopiranosido/NP-40 al 0,6% en PBS; ambos reactivos de Calbiochem) a cada pocillo y se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente. Luego de la incubación, se midió la absorción a 570 nm en un lector de placas SpectraMax M2 (Molecular Devices). Los valores de absorbancia medidos en los pocillos con compuestos se dividieron por el valor de absorbancia promedio de los controles de DMSO de la placa y se usaron para el cálculo de los valores EC₅₀ de los compuestos según se ha descrito.

Ensayo de inhibición del crecimiento de amastigote axénico de *Leishmania donovani*

[00371] Se cultivan parásitos amastigotes axénicos de *Leishmania donovani* a 37°C, 5% de CO₂ en medios compuestos de RPMI 1640, L-glutamina 4 mM, FBS inactivado por calor al 20%, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin, 23 µM de ácido fólico, 100 µM de adenosina, 22 mM de D-glucosa, 25 mM de MES. El pH del medio se ajusta a 5,5 a 37°C usando HCl. Primero se distribuyen 20 µl de medio en placas de 384 pocillos y se agregan 100 nL de los compuestos de la invención en DMSO a los pocillos de la placa. Al mismo tiempo, se agregan compuestos de control y DMSO a las placas que sirven como controles positivos y negativos, respectivamente. Luego se agregan 40 µl de cultivo de parásitos (9600 parásitos) a los pocillos de la placa. Luego, las placas se colocan en incubadoras. Después de 2 días de incubación, se agregan 20 µl de Cell TiterGlo (Promega) a los pocillos de la placa. La señal de luminiscencia de cada pocillo se mide utilizando el lector Envision (Perkin Elmer). Se calcula el porcentaje de inhibición al 50%, EC₅₀, para cada uno de los compuestos.

[00372] Los compuestos de la invención tienen un EC₅₀ de 25 µM o menos, típicamente menos de 1 µM, y aproximadamente la mitad de los compuestos tienen un EC₅₀ inferior a 0,1 µM. Los compuestos seleccionados

de la invención pueden retrasar significativamente la proliferación de *L. donovani*. La eficacia inhibidora de los compuestos de la invención contra amastigotes axénicos de *L. donovani* in vitro se indica en la Tabla I.

[00373] Los Ejemplos que siguen fueron testeados en los ensayos de inhibición del crecimiento antes descriptos y se ha descubierto que tienen actividad antiparasitaria contra *T. b. brucei* (T.b.b), *T.b. gambiense*

5 (*T.b.g*) *T. cruzi* (T.c) y *L. donovani* (L.d). Por lo general, se observaron valores IC₅₀ de ≤ 5 μM (5000 nM). Los valores IC₅₀ obtenidos se resumen en la Tabla 1 a continuación: +≥1 μM; 1 μM>+≥0,1 μM; 0,1 μM>+++

Tabla 1

Ej. #	Nombre IUPAC	(a) <i>T.b.b</i> * IC ₅₀ (μM)	(b) <i>T.b.g</i> * IC ₅₀ (μM)	(c) <i>T.c.</i> * IC ₅₀ (μM)	(d) L.d* IC ₅₀ (μM)
1	1-(2-(5-(2-(difluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	
2	1-(2-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		+++	
3	1-(2-(5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+++		+++	
4	1-(2-(5-(3-cloro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+++		+++	
5	1-(2-oxo-2-(5-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	
6	1-(2-(5-(6-metil-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+++		+++	
7	1-(2-(5-(2-cloro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		+++	

8	1-(2-(5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	
9	1-(2-(5-(5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	
10	1-(2-(5-(2-cloro-4,6-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+++		+++	
11	1-(2-(5-(4-fluoro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	
12	1-(2-(5-(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+++		+++	
13	1-(2-(5-(2-metilpiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	
14	1-(2-(5-(6-metoxi-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		+++	
15	1-(2-(5-(2-cloro-3,6-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+++		+++	
16	1-(2-(5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		+++	
17	1-(2-oxo-2-(5-(2-(trifluorometoxi)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	
18	1-(2-(5-(4-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		+++	
19	1-(2-oxo-2-(5-(2-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	

20	1-(2-(5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+++		+++	
21	1-(2-(5-(2-cloro-4-fluoropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		+++	
22	1-(2-(5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		+++	
23	1-(2-(5-(3-cloro-5-fluoropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+++		++	
24	1-(2-(5-(4-cloro-2-fluoropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	
25	1-(2-(5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	
26	1-(2-(5-(6-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		+++	
27	1-(2-oxo-2-(5-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+++	+++	+++	
28	1-(2-(5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+++			
29	1-(2-(5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+++	++	+++	+
30	1-(2-(5-(2-cloro-4,5-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+++	++	+++	+
31	1-(2-(5-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+++	++	+++	+

32	1-(2-(5-(2-ciano-4-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		+++	+
33	1-(2-(5-(2-clorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++	++	+++	+
34	1-(2-(5-(2-cloro-4-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++	++	+++	+
35	1-(2-(5-(2,6-diclorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		+++	+
36	1-(2-oxo-2-(5-(2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		+++	+
37	1-(2-(5-(2-cloro-4-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++	++	+++	
38	1-(2-(5-(2,4-diclorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++	++	+++	+
39	1-(2-(5-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		+	
40	1-(2-oxo-2-(5-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoindolin-2-il)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	
41	1-(2-(5-(5-ciano-2-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++	++	+++	+
42	1-(2-(5-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		+	
43	1-(2-(5-(2-cianofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		+++	+
44	1-(2-(5-(3-ciano-2-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	
45	1-(2-oxo-2-(5-(2,4,5-trifluorofenil)isoindolin-2-il)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++	++	++	

46	1-(2-(5-(4-cianofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	+
47	1-(2-(5-(2-cloropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++			
48	1-(2-(5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	
49	1-(2-(5-(3-cloropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++			
50	1-(2-(5-(2-acetilfenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	
51	1-(2-(5-(4-fluoro-2-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	
52	1-(2-(5-(5-cloro-2-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	
53	1-(2-(5-(2,4-dimetoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
54	1-(2-(5-(3-cianofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
55	1-(2-(5-(2,4-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
56	1-(2-(5-(6-fluoropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
57	1-(2-(5-(5-fluoro-2-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
58	1-(2-(5-(4-cloro-2-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
59	1-(2-(5-(2,5-dimetoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
60	1-(2-(5-(3-fluoropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
61	1-(2-(5-(4-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			

62	1-(2-(5-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
63	1-(2-(5-(2-fluoropiridin-4-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
64	1-(2-(5-(4-etinilfenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
65	1-(2-(5-(2-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
66	1-(2-oxo-2-(5-(piridin-4-il)isoindolin-2-il)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
67	1-(2-(5-(4-bromofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
68	1-(2-(5-(3-cloro-4-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
69	1-(2-(5-([1,1'-bifenil]-2-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
70	1-(2-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
71	1-(2-(5-(4-clorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
72	1-(2-(5-(3,4-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
73	1-(2-(5-(2-fluoropiridin-3-il)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
74	1-(2-(5-(3,5-difluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
75	1-(2-(5-(2-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
76	1-(2-oxo-2-(5-(4-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)etil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			

77	1-(2-(5-(3-metoxifenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
78	1-(2-(5-(3-metil-4-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
79	1-(2-oxo-2-(5-fenilisoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
80	1-(2-(5-(3-clorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
81	1-(2-(5-(3-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
82	1-(2-(5-(4-fluorofenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
83	1-(2-oxo-2-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+			
84	1-(2-(5-(3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)isoindolin-2-il)-2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		+++	
85	1-(2-oxo-2-(5-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	+++	+++	+++	+
86	1-(2-oxo-2-(5-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)isoindolin-2-il)etil)-1H-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo	++		++	

* *T.b.b* es *T. b. brucei* , *T.b.g.* es *T.b. gambiense* y *T.c.* es *T. cruzi*

[00374] En consecuencia, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben el crecimiento de cinetoplástidos y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con cinetoplástidos, que incluyen, entre otras, tripanosomiasis africana humana y mal de Chagas.

[00375] Se entiende que los ejemplos y formas de realización descriptas tienen un carácter meramente ilustrativo y que varias modificaciones o cambios a la luz de los mismos serán evidentes para los expertos en la técnica, todo ello dentro del espíritu y alcance de la presente solicitud y las reivindicaciones que se acompañan.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas quedan incorporadas a la presente como referencia a todo efecto.